



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

25, 26, 27 Y 28 DE MARZO DE 2014

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

No Aplica

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS**
 - 3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN**
 - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA**
- 3.9. MEDICAMENTOS VITALES NO DISPONIBLES**
- 3.11. CONSULTAS Y OTROS**
- 3.12. ACLARACIONES**

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

Acta No. 05 de 2014

Página 1 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo el 25 de marzo a las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Mayra Alejandra Gómez Leal
Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. VARGATEF®

Expediente : 20070796
Radicado : 2013145411
Fecha : 10/12/2013
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.
Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición:
Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib.
Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib.

Acta No. 05 de 2014

Página 2 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

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

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

Precauciones y advertencias:

Trastornos gastrointestinales

- **Diarrea**

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

- **Náuseas y vómitos**

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

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

Acta No. 05 de 2014

Página 3 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel.

Función hepática:

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

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

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

Poblaciones especiales

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





Hemorragia

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

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

- Metástasis cerebrales:
 - Metástasis cerebrales estables
No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales adecuadamente pretratadas que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef[®]. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.
 - Metástasis cerebrales activas
Los pacientes con metástasis de cerebro activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef[®] en dichos pacientes.

- Anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef[®]. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef[®] en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en tales pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, como ser warfarina o fenprocoumona, deben ser





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de RIN o bien episodios de sangrado clínico.

Tromboembolia venosa

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

Perforaciones gastrointestinales

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

Complicaciones de la cicatrización de las heridas:

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en el estudio LUME-Lung 1. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Reacciones adversas: Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea. Las reacciones adversas específicas de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos.

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

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal
Estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

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

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares

Hipertensión
Tromboembolia venosa

Trastornos hematológicos y linfáticos

Neutropenia

Infecciones e infestaciones

Septicemia
Neutropenia febril
Abscesos

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Disminución del apetito
Deshidratación
Desequilibrio electrolítico

Acta No. 05 de 2014

Página 7 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

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

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

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

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

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

Ajustes de la dosis:

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla. Ajustes de dosis recomendados para Vargatef®

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea > grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** O diarrea > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Reducir la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** > grado 2 Y/O Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Elevaciones de AST y/o ALT de grado 2 en combinación con valores de bilirrubina > grado 1 O Elevaciones de AST y/o ALT > grado 3	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

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

** Véase también la sección Advertencias y precauciones especiales

Vía de Administración: Oral

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

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor

Acta No. 05 de 2014

Página 9 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

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

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

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

Alimentos

Se recomienda que Vargatef[®] se administre con alimentos.

Enzimas del citocromo (CYP)

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

Coadministración con otros fármacos

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada (39 tomos) en su mayoría dispersa, lo que dificultó su evaluación, se encuentra que uno de los dos estudios fase III fue inconcluso, además se evidenció escasa diferencia en los resultados de sobrevida libre de progresión y supervivencia global frente a comparadores, así como un número considerable de eventos adversos, algunos serios y fatales. Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que son necesarios más estudios fase III que permitan evaluar y determinar con mayor certeza el perfil de eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.1.1.2. XALKORI®

Expediente : 20070340
Radicado : 2013140793
Fecha : 29/11/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Composición:

Cada cápsula contiene 200 mg de crizotinib.

Cada cápsula contiene 250 mg de crizotinib.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No pequeñas avanzado (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis), prolongación del intervalo, bradicardia, insuficiencia renal.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes son: Neutropenia, disminución del apetito, neuropatía, mareos, disgeusia, trastorno de la visión, vómito, náuseas, diarrea, estreñimiento, transaminasas elevadas, prurito, fatiga, edema.

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.

Modificación de la Dosis

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.

Insuficiencia Hepática: Como Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, probablemente la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Sin embargo, crizotinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve de $60 \leq$ (depuración de creatinina) [CLcr] < 90 mL/min), o moderada ($30 \leq$ CLcr < 60 mL/min). Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tolerabilidad individuales después de al menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No se observó ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib son, entre otros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. Los Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib son carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina y la hierba de San Juan. Debe evitarse la coadministración de crizotinib con, dihidroergotamina, ergotamina y pimozida.

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 los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Aprobación de estudio farmacocinéticos.
- Información farmacológica del producto.
- Concepto como nueva entidad química para efectos de la protección del principio activo Crizotinib según el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación del inserto basados en CDS versión 7.0 de 12 de Junio de 2013.
- Aprobación de la información para prescribir basados en CDS versión 7.0 de 12 de Junio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que si bien el producto de la referencia muestra diferencias frente a la quimioterapia convencional en el subtipo de pacientes con la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

variante ALK (+), en desenlaces tales como tiempo libre de enfermedad, reducción del riesgo y velocidad de respuesta, no hay diferencias demostradas en tiempos de supervivencia global y teniendo en cuenta que la mutación cromosómica ALK (+) es un indicador desfavorable en la indicación propuesta, la Sala no encuentra elementos que le permita recomendar la aprobación del producto.

La Sala insiste que la documentación innecesariamente voluminosa como la presentada por el interesado hace más difícil el análisis del producto.

3.1.1.3. STIVARGA®

Expediente : 20065956
Radicado : 14003369 / 14005028
Fecha : 16/01/2014
Interesado : Bayer Pharma AG.
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR

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

Precauciones:

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES):

Se han notificado casos de PRES en relación con el tratamiento con Stivarga. Entre los signos y síntomas se encuentran convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico del PRES requiere confirmación mediante pruebas de imagen cerebrales. En los pacientes que presenten un PRES, se recomienda la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

suspensión del tratamiento con Stivarga, además del control de la hipertensión y el tratamiento médico de soporte para el resto de los síntomas.

Perforación y fístula gastrointestinales:

Se han notificado perforación y fístulas gastrointestinales en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe también que estos acontecimientos son complicaciones frecuentes, relacionadas con la enfermedad, en los pacientes con enfermedades malignas intraabdominales. Se recomienda la suspensión del tratamiento con Stivarga en los pacientes que presenten perforación o fístulas gastrointestinales.

Hipertensión arterial:

Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Debe realizarse un control de la presión arterial antes del inicio del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorizar la presión arterial y tratar la hipertensión de acuerdo a la práctica médica estándar. En los casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y/o reducir su dosis según criterio médico. El tratamiento debe suspenderse en caso de crisis hipertensiva.

Complicaciones en la cicatrización de heridas:

Dado que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir o alterar el proceso de curación de heridas, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con Stivarga como medida de precaución en los pacientes que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos mayores. La decisión de reanudar el tratamiento con Stivarga tras estas intervenciones debe basarse en el criterio clínico sobre la adecuada cicatrización de las heridas.

Toxicidad dermatológica:

El síndrome mano-pie (HFSR) o eritrodisestesia palmoplantar y el exantema son las reacciones adversas dermatológicas más frecuentemente observadas con Stivarga. Entre las medidas para la prevención del HFSR se encuentran el control de las callosidades y el uso de guantes y almohadillas en los zapatos para evitar el estrés sobre palmas y plantas. El tratamiento del HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas con urea, ácido salicílico o alfa-hidroxiácidos aplicadas con moderación, solamente en las zonas afectadas) y cremas hidratantes (aplicadas generosamente) para el alivio de los síntomas. Debe plantearse una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con Stivarga o, en los casos graves o persistentes, la suspensión permanente del mismo. Anomalías de las pruebas metabólicas y bioquímicas de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

laboratorio

Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de anomalías electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipopotasemia) y metabólicas (incluidos niveles aumentados de la hormona estimulante del tiroides, la lipasa y la amilasa). Estas anomalías son generalmente de intensidad leve a moderada, no se asocian con manifestaciones clínicas y no suelen precisar interrupciones ni reducciones de la dosis. Se recomienda monitorizar los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e instaurar la terapia sustitutiva adecuada de acuerdo con las prácticas clínicas estándar, si es necesario. Debe plantearse una interrupción o reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con Stivarga en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes.

Información importante sobre algunos de los componentes:

Cada dosis diaria de 160 mg contiene 2,427 mmol (o 55,8 mg) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Cada dosis diaria de 160 mg contiene 1,68 mg de lecitina (derivada de la soja)

Advertencias:

Efectos hepáticos

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en los pacientes tratados con Stivarga. Se han notificado anomalías graves en las pruebas de la función hepática (de grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos casos con desenlace fatal) en un pequeño porcentaje de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de inicio del tratamiento con Stivarga y mantener bajo una estrecha monitorización (al menos cada dos semanas) durante los 2 primeros meses de tratamiento. A partir de entonces, la monitorización debe proseguir con una periodicidad al menos mensual y cuando esté clínicamente indicado.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. En los pacientes con síndrome de Gilbert puede producirse una hiperbilirrubinemia (no conjugada) indirecta de grado leve.

Acta No. 05 de 2014

Página 16 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los pacientes en los que se observe un empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considere relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, en los que no existe una causa alternativa evidente, como colestasis poshepática o progresión de la enfermedad), deben seguirse las recomendaciones en cuanto a modificación de la dosis y monitorización.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar una estrecha monitorización de la seguridad global en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), dado que Stivarga no se ha estudiado en esta población y la exposición podría estar aumentada en estos pacientes.

Pacientes con tumores KRAS mutado:

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. En base a la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

Hemorragia:

Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales. Deben monitorizarse los recuentos sanguíneos y los parámetros de la coagulación en los pacientes con enfermedades que les predispongan a sufrir hemorragias y en los tratados con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina y fenprocumón) u otros medicamentos concomitantes que aumenten el riesgo de hemorragias. En caso de hemorragia grave que precise intervención médica urgente, debe plantearse la suspensión permanente del tratamiento con Stivarga.

Isquemia cardiaca e infarto:

Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio. Los pacientes con angina inestable o angina de nueva aparición (en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con Stivarga), infarto de miocardio reciente (en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con Stivarga) y con insuficiencia cardiaca grado 2 o mayor de la New York Heart Association (NYHA) se excluyeron de los estudios clínicos.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica deben monitorizarse en busca de signos y síntomas clínicos de isquemia miocárdica. En los





pacientes que presenten isquemia cardiaca y/o 7 infarto, se recomienda la interrupción del tratamiento con Stivarga hasta la resolución. La decisión de reiniciar el tratamiento con Stivarga debe basarse en una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en concreto. Stivarga debe suspenderse permanentemente si no se produce una resolución.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Stivarga se basa en los datos obtenidos de más de 1.100 pacientes con cáncer (todos los tipos de cáncer) en ensayos clínicos, incluidos 621 con CCR metastásico, de los cuales 500 pacientes recibieron tratamiento en un ensayo de fase III controlado con placebo.

Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con Stivarga son astenia/fatiga, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, síndrome mano-pie, diarrea, pérdida de peso, infección, hipertensión y disfonía.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Stivarga se indican en la siguiente tabla, clasificadas por clase de órganos y sistemas, y se utiliza la terminología MedDRA más apropiada para describir una reacción determinada y sus sinónimos y problemas relacionados.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

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



Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Queratoacantoma / Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia miocárdica	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis	Trastornos del gusto Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie** Exantema	Sequedad cutánea Alopecia Trastorno ungueal Exantema exfoliativo	Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrosis epidérmica tóxica

Dosificación y grupo etario

Stivarga debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

Posología:

Acta No. 05 de 2014

Página 19 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.

En caso de omisión de una dosis, el paciente debe tomarla ese mismo día en cuanto se acuerde. El paciente no debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada. En caso de vómitos tras la administración de regorafenib, el paciente no debe tomar comprimidos adicionales.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Los pacientes con estado funcional (PS) 2 o mayor se excluyeron de los estudios clínicos. Se dispone de datos limitados en pacientes con PS $\geq$ 2.

Ajustes de la posología:

Puede ser necesario realizar interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. Las modificaciones de dosis deben efectuarse en escalado de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria mínima recomendada es 80 mg. La dosis diaria máxima es 160 mg.

Vía de administración: Oral

Interacciones

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A9 / inductores de CYP3A4

Los datos *in vitro* indican que regorafenib es metabolizado a través del citocromo CYP3A4 y la uridindifosfato glucuronosil transferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un potente inhibidor de CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) dio lugar a un aumento de la exposición media (AUC) a regorafenib de aproximadamente el 33% y a una disminución de la exposición media a los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo), de alrededor del 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol), ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en el estado estacionario.

Debe evitarse la administración concomitante de un inhibidor potente de UGT1A9 (por ejemplo, ácido mefenámico, diflunisal y ácido niflúmico) durante





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el tratamiento con regorafenib, ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en el estado estacionario.

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un potente inductor de CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) dio lugar a una reducción de la AUC de regorafenib de aproximadamente el 50% y a un aumento de tres a cuatro veces en la exposición media al metabolito activo M-5, pero no provocó cambios en la exposición al metabolito activo M-2. Es posible que otros inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) también puedan aumentar el metabolismo de regorafenib. Debe evitarse el uso de inductores potentes de CYP3A4 o plantearse la selección de un medicamento concomitante alternativo sin capacidad o con una capacidad mínima de inducción de CYP3A4.

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib y su metabolito activo M-2 inhiben la glucuronidación mediada por UGT1A1 y UGT1A9, mientras que M-5 sólo inhibe UGT1A1, en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en el estado estacionario. La administración de regorafenib con un intervalo de 5 días de descanso antes de la administración de irinotecán generó un aumento de aproximadamente el 44% en la AUC de SN-38, un sustrato de UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un incremento de la AUC de irinotecán de alrededor del 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glicoproteína P:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib es un inhibidor de la BCRP (valores de CI₅₀ de aproximadamente 40-70 nanomolar) y la glicoproteína P (valor de CI₅₀ de aproximadamente 2 micromolar). La administración concomitante de regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la BCRP, como metotrexato, o de la glicoproteína P, como digoxina.

Sustratos selectivos de isoformas del CYP:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8 (valor K_i de 0,6 micromolar), CYP2C9 (valor K_i de 4,7 micromolar) y CYP2B6 (valor K_i de 9 5,2 micromolar) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en el estado estacionario (concentración plasmática máxima de 8,1 micromolar). La potencia inhibitoria *in vitro* frente a CYP3A4





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(valor K_i de 11,1 micromolar) y CYP2C19 (valor K_i de 16,4 micromolar) fue menos pronunciada.

Se realizó un estudio clínico de sustratos sonda para evaluar el efecto de 14 días de administración de 160 mg de regorafenib sobre la farmacocinética de los sustratos sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Antibióticos:

El perfil concentración-tiempo indica que regorafenib y sus metabolitos pueden pasar a la circulación enterohepática. La administración concomitante de antibióticos que afectan a la flora del tracto gastrointestinal puede interferir con la circulación enterohepática de regorafenib y generar una disminución de la exposición al mismo. Se desconoce la relevancia clínica de estas posibles interacciones, pero es posible que den lugar a una disminución de la eficacia de regorafenib.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.9., en el sentido de presentar los siguientes puntos para continuar con el proceso de aprobación del trámite para el producto de la referencia:

1. La casa matriz, aclara que se a decidido solo la indicación "Stivarga® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR, cabe resaltar que será solicitado aparte otra indicación que se había pedido inicialmente.

Además se solicita la aprobación de los siguientes puntos:

1. La evaluación farmacológica para el producto Stivarga ® con la indicación:

Acta No. 05 de 2014

Página 22 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Stivarga ® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR

2. Inclusión en normas farmacológicas del Regorafenid 40 mg comprimidos recubiertos.

3. inclusión del Regorafenid 40 mg en el listado de fármacos con protección de la información no divulgada según el Decreto 2085 de 2002.

4. La información para prescribir del producto, basada en la hoja de datos principales de la compañía – CCDS versión 5 del 5 noviembre 2012, que es la misma aprobada por la EMA.

5. La información para el paciente (contenido del inserto), basado en la hoja de datos de la compañía - CCDS versión 5 del 5 noviembre 2012, que es la misma aprobada por la EMA.

Adicionalmente el interesado presenta alcance al radicado No. 14003369 de 16 de enero de 2014, con la cual se dio respuesta al concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.9., en el sentido de solicitar que el folio 59 de la respuesta sea sustituida por el que se adjunta a esta comunicación, esto debido a que la casa matriz incluyo una Nota en el mismo para que se tenga en cuenta al momento de estudiar la respuesta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información presentada y los argumentos expuestos no son suficientes para demostrar la real utilidad del producto en cuanto al balance riesgo beneficio en la indicación propuesta, lo anterior basándose en los datos de supervivencia global y progresión libre de enfermedad.

3.1.1.4. CETILISTAT

Acta No. 05 de 2014

Página 23 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20072362
Radicado : 2014006560
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 120 mg de cetilistat

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo junto con una dieta hipocalórica del sobrepeso y la obesidad, incluyendo a los pacientes que presentan factores de riesgo o enfermedades crónicas asociadas.

Contraindicaciones: Pacientes con síndrome de malabsorción crónica o colestasis. Hipersensibilidad a algún componente del medicamento.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso de Cetilistat en esta fase de tiempo, por lo cual no se recomienda su uso.
- Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de Cetilistat en la leche materna de los seres humanos después de su administración. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica derivada de la tasa de absorción del principio activo es insignificante.
- Uso en niños o adolescentes: La seguridad de Cetilistat no se ha evaluado en personas menores de 18 años.
- Anticoncepción: Se puede producir una disminución de la absorción de los anticonceptivos hormonales cuando se usan en forma concomitante con Cetilistat, por consiguiente se pueden presentar fallos anticonceptivos; se recomienda el uso de anticoncepción de barrera o de dispositivos intrauterinos cuando el paciente se encuentre en tratamiento con Cetilistat.
- Carcinogénesis, mutagénesis o infertilidad: No se han demostrado efectos mutagénicos, carcinogénicos o alteraciones de la fertilidad asociadas al consumo de Cetilistat.
- Cetilistat puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles ya que se limita la absorción de grasas provenientes de la dieta, por lo cual en tratamientos prolongados es posible que se requiera la suplementación con este tipo de vitaminas.

Acta No. 05 de 2014

Página 24 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



- Anticoagulantes: Cetilistat puede reducir la absorción de vitamina K. En los pacientes que reciben anticoagulación con Warfarina u otros anticoagulantes se recomienda un control y monitoreo estrictos, incluyendo la vigilancia del INR.
- Diabetes y control de la glicemia: La terapia de reducción de peso con Cetilistat se asocia a un mejor control de las cifras de glicemia en pacientes diabéticos. Se recomienda un control cercano y seguimiento estricto en estos pacientes con el fin de mantener un ajuste óptimo de los medicamentos hipoglicemiantes o insulinas en estos sujetos.
- Los efectos adversos de origen intestinal se pueden incrementar cuando la alimentación tiene un alto contenido de grasas (>30% del aporte calórico diario), por lo cual se recomienda una dieta hipocalórica y baja en grasas como pieza fundamental del tratamiento con Cetilistat.

Dosificación y Grupo Etario: Una tableta de 120 mg de Cetilistat con cada comida principal (tres veces al día). Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de sobrepeso y/u obesidad. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. El tiempo de tratamiento con Cetilistat depende del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Cetilistat al bloquear la absorción de grasas de la dieta, puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Si el tratamiento con Cetilistat es prolongado se recomienda la suplementación de estas vitaminas.

- Anticoagulantes: Al disminuir la absorción de vitamina K, Cetilistat puede alterar los parámetros de hemostasia en pacientes tratados con Warfarina u otros anticoagulantes. Se recomienda un seguimiento estricto incluyendo la evaluación periódica del INR en este tipo de pacientes cuando se empieza el tratamiento con Cetilistat.
- Cetilistat puede afectar la absorción de Ciclosporina y puede reducir los niveles plasmáticos de la misma. Se recomienda espaciar la administración de los dos medicamentos por lo menos dos horas.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Cetilistat están limitadas al tracto

Acta No. 05 de 2014

Página 25 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

gastrointestinal. Dentro de este grupo se incluye la urgencia fecal, la incontinencia fecal, flatulencia, distensión abdominal, heces grasas u oleosas. Estos eventos se incrementan cuando la alimentación excede en más del 30% el contenido calórico derivado de las grasas

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica completa para el principio activo cetilistat, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros, y estudios clínicos comparativos completos, adicionales a los presentados, que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. DOLEX® GRIPA ACTIVAPOR

Expediente : 20066289
Radicado : 14003685
Fecha : 17/01/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Smithkline Beecham S.A.

Acta No. 05 de 2014

Página 26 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada sobre contiene acetaminofen 600 mg, fenilefrina 10 mg

Forma farmacéutica: Polvo (para reconstruir y tomar vía oral)

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de los síntomas de la gripa (resfriado común) y la congestión nasal; y para el alivio de síntomas de la sinusitis. Esta indicado como tratamiento de corto plazo.

Contraindicaciones:

El producto está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad al acetaminofén, la fenilefrina, el ácido ascórbico o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Que estén tomando o han tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Precauciones y Advertencias:

- Se debe consultar al médico antes de consumir el producto en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, feocromocitoma, hipertrofia prostática, enfermedad vascular oclusiva (ejemplo fenómeno de Raynaud), insuficiencia renal o hepática.
- Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que están tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (tales como descongestionantes, supresores del apetito y estimulantes tipo anfetamínicos).
- Este producto contiene 3,755 g de sacarosa por sobre. Esto debe ser tenido en cuenta con pacientes con diabetes.
- Este producto contiene una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para consumidores con fenilceturia.
- Si los síntomas persisten consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario: No exceder la dosis diaria recomendada

- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes o medicinas para el alivio de la tos o del resfriado.
- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):

Acta No. 05 de 2014

Página 27 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- 1 sobre (sachet) cada 4-6 horas, según sea requerido.
- El contenido del sobre debe ser disuelto en media taza de agua caliente y revolver bien. Adicionar agua fría si es necesario.
- La dosis máxima diaria es de 6 sobres distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico.

Vía de Administración: Vía oral.

Interacciones: El uso diario y prolongado del acetaminofen puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

La Fenilefrina debe ser usada con precaución en combinación con los siguientes medicamentos, toda vez que se han reportado las siguientes Interacciones:

- Inhibidores de la monoamino oxidasa: Se pueden presentar interacciones entre las aminas simpaticomiméticas, como la fenilefrina y los inhibidores de la monoamino oxidasa generando hipertensión.
- Aminas Simpaticomiméticas: El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- Betabloqueadores y otros antihipertensivos: La fenilefrina puede reducir la eficacia de los beta-bloqueadores y medicamentos antihipertensivos. Se puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos secundarios cardiovasculares.
- Los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina): Junto con la fenilefrina, se puede aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares.
- Digoxina y glucósidos cardíacos: El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardíacos puede aumentar el riesgo de presentar ritmo cardíaco irregular o ataque cardíaco

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fenilefrina: Nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas. Raras. $\geq 1/10.000 < 1/10.000$: midriasis; glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable que ocurra en aquellos que experimentan glaucoma de ángulo cerrado, taquicardia, palpitaciones, reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, dermatitis alérgica). Disuria, retención urinaria; esto es más probable que ocurran aquellos con obstrucción del tracto urinario inferior, tales como hipertrofia prostática.

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, una reconsideración del concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.2.3., respecto a la unidad posológica del producto que tiene como principios activos (Acetaminofen 600 mg y Fenilefrina 10 mg), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

1. Existen estudios internacionales que soportan la seguridad de una dosis de 4 g al día de Acetaminofen a través de formas farmacéuticas de liberación convencional que ofrecen como dosificación por unidad posológica concentraciones superiores a 500 mg de Acetaminofen, es así como las dosis de paracetamol/acetaminofen (APAP) globalmente aceptadas por los principales textos de referencia para el uso de medicamentos; son de 500 a 1000 mg, cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 4g/día, estas dosis han sido ampliamente avaladas por estudios clínicos, que usaron este rango de dosis (0.5 – 1g/dosis) de APAP solo o en combinación.
2. Revisada la información internacional, no se encontró evidencia que las autoridades de referencia como la EMA, HEALTH CANADA, TGA, OMS, MHRA, hayan emitido alertas posteriores al 2011, respecto a una restricción de una dosis máxima por unidad posológica, siempre y cuando no se exceda la dosis diaria recomendada de 4 g/día.
3. Revisadas las actas de la comisión revisora; se ha comprobado la aprobación concurrente de diversas formas farmacéuticas de concentraciones superiores a 500 mg de acetaminofen por unidad posologica, donde la dosis diaria no supera 4 g/día.

Casos puntuales son las Actas No. 32 de 2009 (se aprueba como venta libre: tabletas Acetaminofen 650 mg) Acta No. 11 de 2011 (se aprueba como venta

Acta No. 05 de 2014

Página 29 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

libre Gránulos para reconstitución a solución oral de Acetaminofen 650 mg / Fenilefrina 10 mg / Dextrometorfano Bromhidrato 20 mg); Acta 32 de 2011 (se aprueba como venta libre granulado de Acetaminofen 650 mg / Fenilefrina 10 mg); así mismo se evidencia que productos objeto de estos conceptos actualmente cuenta con Registro sanitario expedido por el INVIMA.

4. Respecto a la referencia realizada en el concepto técnico relacionada con el potencial riesgo de toxicidad de la implementación de formas farmacéuticas con dosis por encima de 500 mg; con base mencionado en el numeral 1; se puede entender que la toxicidad en si, no esta dada por la cantidad de acetaminofen por unidad posologica, sino por el uso inadecuado del producto; es así como se tiene que según la bibliografía, la hepatotoxicidad, puede ocurrir después de la ingestión de mas de 150 mg/kg en un lapso de 24 horas; donde se tiene típicamente personas en un rango de peso corporal de 60 a 75 kg, se estaría hablando de 9 a 11,25 gramos de Acetaminofen en 24 horas.

5. El producto objeto de estudio, cuya composición es Acetaminofen 600 mg / Fenilefrina 10 mg tiene dentro se su información:

- Se debe consultar al médico antes de consumir el producto en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, feocromocitoma, hipertrofia prostática, enfermedad vascular oclusiva (ejemplo fenómeno de Raynaud), insuficiencia renal o hepática.
- Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que están tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (tales como descongestivos, supresores del apetito y estimulantes tipo anfetamínicos).
- Si los síntomas persisten consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

En el ítem de dosis y el esquema de administración se encuentra:

- Uso en mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
- No exceder la dosis diaria recomendada
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas. No tomar a una mayor frecuencia a la que esta recomendada.
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofen, descongestionantes o medicinas para el alivio de la tos o del resfriado.
- 1 sobre (sachet) cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No consumir más de 6 sobres distribuidos en un periodo de 24 horas.

Acta No. 05 de 2014

Página 30 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- No use por más de 7 días.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico.

Teniendo en cuenta, lo mencionado anteriormente efectivamente se esta brindando pautas de autocuidado responsable a la comunidad; no se esta excediendo la dosis máxima diaria de acetaminofen permitida a otros productos de 4 g/día; la propuesta realizada es de una dosis de 600 mg de acetaminofen por unidad posologica versus 650 mg aprobados en otras formas farmacéuticas de liberaron convencional por la propia Comisión Revisora, y adicionalmente se esta siguiendo las pautas de dosificación mencionadas en la literatura médica internacional; tal como se menciona en el numeral uno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a las concentraciones máximas para el principio activo acetaminofén en combinación y los respectivos ajustes en posología.

3.1.3. PRODUCTO BIOLOGICO

3.1.3.1. INSULINA GLARGINA

Expediente : 20060088
Radicado : 2014003454
Fecha : 2014/01/16
Interesado : Elixym Biopharmaceutical S.A.S

Composición: Cada mL contiene 10 UI de insulina glargina

Indicaciones: La insulina glargina es un análogo de insulina indicada para una única administración diaria subcutánea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que requieren insulina para el control de la hiperglucemia.

Contraindicaciones: La insulina glargina no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de

Acta No. 05 de 2014

Página 31 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2013028676 y expediente 20060088, del cual previamente se pronunció mediante Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.13., con el fin de allegar un informe final del estudio clínico fase IV.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del alcance al radicado 2013028676 del 19/03/2013, el cual fue presentado diez (10) meses después de la solicitud inicial, con información que no satisface lo requerido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.13.

3.1.3.2. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETANICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 U.I.

Expediente : 19940369
Radicado : 2014002184
Fecha : 13/01/2014
Interesado : Diagnostic Grifols S.A.
Fabricante : Diagnostic Grifols S.A.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

Acta No. 05 de 2014

Página 32 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un reporte de seguridad postcomercialización que permita concluir que no se han presentado cambios que modifiquen la relación riesgo/beneficio del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe incluir “Hipersensibilidad” en las contraindicaciones del producto.

3.1.3.3. PRIVIGEN® 10% (10 g/100 mL)

Expediente : 20014500
Radicado : 2014004165
Fecha : 2014/01/17
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contienen proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%) 10 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré. Síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta

Acta No. 05 de 2014

Página 33 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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 biológico de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

3.1.3.4. PRIVIGEN 10% (20 g/200 mL)

Expediente : 20014501

Radicado : 2014004167

Acta No. 05 de 2014

Página 34 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 2014/01/17
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Cada 200 mL de solución inyectable contiene 20 g de proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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 biológico de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

3. Ampliación del tiempo de vida útil:

Acta No. 05 de 2014

Página 35 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- 3 años

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

3. Ampliación del tiempo de vida útil:

- Tres (3) años.

3.1.3.5. PRIVIGEN® 10% (2.5 g/25 mL)

Expediente : 20014505
Radicado : 2014003781
Fecha : 2014/01/16
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Cada frasco ampolla de 25 mL contiene 2.5 g proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina G (IGG). Distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67.8%, IGG2 28.7%, IGG3 2.3%, IGG4 1.2% el contenido máximo de IGA es de 0.625 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia

Acta No. 05 de 2014

Página 36 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Síndrome de Wiskott-Aldrich mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes o niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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 biológico de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos

- Tapón de caucho clorobutilo gris 20 mm
- Tapón de caucho de isobutileno brominado/para-metilestireno gris 20 mm
- Tapón de caucho bromobutilo gris 20 mm

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos

Acta No. 05 de 2014

Página 37 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tapón de caucho clorobutilo gris 20 mm
- Tapón de caucho de isobutileno brominado/para-metilestireno gris 20 mm
- Tapón de caucho bromobutilo gris 20 mm

3.1.3.6. PRIVIGEN 10% (5 g/50 mL)

Expediente : 20014504
Radicado : 2013153155
Fecha : 2013/12/20
Interesado : CSL Behring AG

Composición: Cada 50 mL contiene 5 g de proteína humana (Inmunoglobulina G (IGG) >98%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes. Inmunomodulación-púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain-Barré. Síndrome de Kawasaki. Alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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 biológico de la referencia:

Acta No. 05 de 2014

Página 38 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Especificaciones de producto terminado:

- Prueba de endotoxinas bacterianas

2. Aprobación tapones alternativos:

- Tapón de caucho clorobutilo de 32 mm gris
- Tapón de caucho isobutileno brominado/para-metilestireno de 32 mm gris
- Tapón de caucho bromobutilo de 32 mm gris

3.1.3.7. BERIPLAST P® 1 mL.

Expediente : 19900235
Radicado : 2014006927
Fecha : 2014/01/24
Interesado : CSL Behring GmbH

Composición: Cada frasco vial contiene:

Vial 1: Fibrinogeno 90,0 mg
Vial 1: Factor XIII de plasma humano 60,0 IU
Vial 2: Aprotinina (de pulmón de bovino) 1000,0 KIU
Vial 3: Trombina 500 UI
Vial 4: Cloruro de calcio 5,9 mg

Acta No. 05 de 2014

Página 39 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Hemostático de aplicación local

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la proteína de bovino o a cualquier otro componente del producto, hemorragia fuerte. Solo puede utilizarse para administración local, pueden ocurrir complicaciones tromboembólicas si el preparado se aplica intravascularmente.

Si ocurren alergias o reacciones anafilácticas debe suspenderse la administración e iniciar el tratamiento adecuado. No se ha establecido la seguridad cuando se administra durante el embarazo y la lactancia.

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

- A) Vida útil de la aprotinina: 60 meses
- B) Nuevo ensayo de la actividad para factor XIII
- C) Periodo de almacenamiento del activo factor XIII: 24 semanas

Module 3 - Sustancia Activa – Factor XIII

3.2.S.2.2-2.4 Proceso de Producción P-640-6.0W Versión 1.0

2.6.2.14 Segunda Ultrafiltración y filtración de 0.2 µm

La solución del ingrediente activo se puede mantener en almacenamiento intermedio a +5 (±3) °C por un máximo de 24 semanas.

- D) Actualización de la producción del concentrado de Fibrinógeno

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- A) Vida útil de la aprotinina: sesenta (60) meses.
- B) Nuevo ensayo de la actividad para factor XIII
- C) Periodo de almacenamiento del activo factor XIII: veinticuatro (24) semanas
- D) Actualización de la producción del concentrado de Fibrinógeno

Acta No. 05 de 2014

Página 40 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.8. BERIPLAST P® 3 mL.

Expediente : 19900234
Radicado : 2014006310
Fecha : 2014/01/23
Interesado : CSL Behring GmbH

Composición: Cada frasco vial contiene:

Vial 1: Fibrinógeno humano 270 mg
Vial 1: Factor XIII de plasma humano 180 U
Vial 2: Aprotinina de pulmón bovino (corresponde a 1,67 PEU) 3000 KUI
Vial 3: Trombina humana 1500 U.I.
Vial 4: Cloruro de calcio dihidrato (40 mmol/L) 17,7 mg

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Hemostático aplicación local

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la proteína de bovino o a cualquier otro componentes del producto, hemorragia fuerte. Solo puede utilizarse para administración local, pueden ocurrir complicaciones tromboembolicas si el preparado se aplica intravascularmente.

Si ocurren alergias o reacciones anafilacticas debe suspenderse la administración e iniciar el tratamiento adecuado.

No se ha establecido la seguridad cuando se administra durante el embarazo y lactancia

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

- a) Vida útil de la aprotinina: 60 meses
- b) Nuevo ensayo de la actividad para factor XIII
- c) Periodo de almacenamiento del activo factor XIII: 24 semanas

Module 3 - Sustancia Activa – Factor XIII

3.2.S.2.2-2.4 Proceso de Producción P-640-6.0W Versión 1.0





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2.6.2.14 Segunda Ultrafiltración y filtración de 0.2 µm

La solución del ingrediente activo se puede mantener en almacenamiento intermedio a +5 (±3) °C por un máximo de 24 semanas.

d) Actualización de la producción del concentrado de fibrinógeno

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- a) Vida útil de la aprotinina: sesenta (60) meses
- b) Nuevo ensayo de la actividad para factor XIII
- c) Periodo de almacenamiento del activo factor XIII: veinticuatro (24) semanas.
- d) Actualización de la producción del concentrado de fibrinógeno.

3.1.3.9. ALDURAZyme®

Expediente : 19961931
Radicado : 2013152552
Fecha : 2013/12/19
Interesado : Genzyme Corporation

Composición: Cada frasco ampolla por 5 mL contiene laronidasa 2,9 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis y para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el producto biológico de la referencia en cuanto a:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- a) Cambio en el método de electroforesis carbohidrato fluoroforo asistida (FACE) por perfiles de oligosacáridos con el método cuantitativo alternativo de electroforesis capilar (CE).
- b) Actualización de las especificaciones de calidad del principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- a) Cambio en el método de electroforesis carbohidrato fluoroforo asistida (FACE) por perfiles de oligosacáridos con el método cuantitativo alternativo de electroforesis capilar (CE).
- b) Actualización de las especificaciones de calidad del principio activo.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. ZERODOL - P

Expediente : 20069437
Radicado : 2013132032
Fecha : 14/11/2013
Interesado : IPCA Laboratories Limited Sucursal Colombia
Fabricante : IPCA Laboratories Limited

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aceclofenaco, paracetamol u otros AINE's, antecedentes de alergia o reacciones anafilácticas a aspirina o AINE's,





úlceras pépticas, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, enfermedad anémica, cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

Precauciones:

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

Efectos Adversos:

Aceclofenaco

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

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

Psiquiátrico: casos raros: depresión, sueños anormales, somnolencia, insomnio.

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

Hígado y sistema biliar: Ocasionales: elevación de enzimas hepáticas

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

Casos raros:

Aumento de fosfatasa alcalina, hiperpotasemia

Cardiovascular: casos raros: edema (dependiente), palpitaciones, calambres en las piernas, enrojecimiento, púrpura

Respiratorias: casos raros: disnea, estridor

Sangre: casos raros: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia

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

Otros: casos raros: trastornos visuales, alteración del gusto

Paracetamol:

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

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

Hipersensibilidad: Edema laríngeo, angioedema y reacciones anafilácticas

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

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

Acta No. 05 de 2014

Página 46 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

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

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

Varios: Coma hipoglucémico

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

Vía de administración: Oral

Interacciones: Interacción con otros medicamentos

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2014

Página 47 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Dado que la administración concomitante de paracetamol (especialmente cuando se administra en dosis altas o durante períodos prolongados) con anticoagulantes orales puede potenciar los sus efectos, se ha sugerido adicionalmente el monitoreo de los valores del tiempo de protrombina (PT)/*international normalized ratio* (INR) para pacientes que han recibido anticoagulantes orales después del inicio o durante una terapia con grandes dosis de paracetamol.
 - Dado que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol, alcohólicos crónicos deben ser advertidos de evitar el uso regular o excesivo de paracetamol o de forma alternativa para evitar la ingestión crónica de alcohol.
 - Los anticonvulsivos (incluyendo fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), isoniazida, rifampicina y sulfinpirazona que inducen enzimas microsomales hepáticas pueden aumentar la toxicidad hepática inducida por paracetamol.
 - El Propranolol puede inhibir los sistemas enzimáticos responsables de la glucuronidación y la oxidación de paracetamol. Por lo tanto, se pueden aumentar los efectos farmacológicos de paracetamol.
 - En la administración de carbón activado o colestiramina, se reduce la absorción de paracetamol.
 - Con anticonceptivos orales hay un aumento en la glucuronidación resultante por el incremento de la eliminación de plasma y una disminución de la vida media de paracetamol.
 - El probenecid puede aumentar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- La absorción del paracetamol puede ser aumentada por la metoclopramida o domperidona.
- Cuando se administra concomitantemente con lamotrigina, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden reducirse, produciendo una disminución en los efectos terapéuticos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- El efecto diurético puede disminuir porque el paracetamol puede reducir la excreción renal de prostaglandinas y disminuir la actividad de la renina plasmática.
- Los efectos farmacológicos de la zidovudina se pueden disminuir debido al aumento de la eliminación no hepática o renal de la zidovudina

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a las concentraciones máximas para el principio activo acetaminofén en combinación y los respectivos ajustes en posología.

3.1.4.2. ADAPALENE – PERÓXIDO DE BENZOILO – FOSFATO DE CLINDAMICINA

Expediente : 20072352
Radicado : 2014006393
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen adapalene 0.1%, peróxido de benzoilo 2.5% y fosfato de clindamicina 1%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Acta No. 05 de 2014

Página 49 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años. Historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o colitis secundaria a antibióticos.

Precauciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5% no debe ser aplicada sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.

Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo; aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

Anticoncepción: Por el contenido de Adapalene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5%, para el manejo de su cuadro clínico.

Uso en niños: La seguridad de Adapalene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 2.5%.

Acta No. 05 de 2014

Página 50 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día. Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular

Vía de administración: Tópica

Interacciones: Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado disminución de la posibilidad de resistencia bacteriana cuando se usa en forma concomitante Peróxido de Benzoilo con un antibiótico tópico.

Adapalene 0.1% no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Adapalene 0.1% no tiene absorción sistémica por lo cual el potencial de interacciones con medicamentos sistémicos es mínimo.

El fosfato de Clindamicina inactiva *in vitro* es hidrolizada a Clindamicina por la acción de las fosfatasas presentes en la piel. Aplicaciones repetidas de fosfato de Clindamicina en concentraciones equivalentes a 1%, permiten la detección de niveles muy bajos del principio activo en suero (< 3 ng/ml de Clindamicina); aproximadamente 0.25% de la dosis es recuperada en la orina como Clindamicina. La posibilidad de interacciones con medicamentos de acción sistémica es mínima.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Adapalene en gel al 0.1%, Clindamicina 1% o Peróxido de Benzoilo 2.5% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.

Acta No. 05 de 2014

Página 51 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que demuestren que ésta combinación triple es significativamente más eficaz que las combinaciones dobles ya aprobadas (adapaleno-clindamicina, adapaleno – peróxido de benzoilo, peróxido de benzoilo – clindamicina).

3.1.4.3. MELOXICAM - ACETAMINOFEN

Expediente : 20072363
Radicado : 2014006572
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene meloxicam 7.5 mg + acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas Meloxicam y/o Acetaminofén o a otros antiinflamatorios no esteroides. Alcoholismo activo. Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Insuficiencia respiratoria, crisis asmática, coma, embarazo y parto, administración a niños. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetyl





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

salicílico o AINE's. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Advertencias: Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min), insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINE's, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Dosificación y Grupo Etario: Para el acetaminofén:

Dermatológicas: Rash.

Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.

Hepático: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina.

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

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

Para el meloxicam

Cardiovasculares: Edema

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

Dermatológicas: Prurito, rash.

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

Genitourinario: Infección del tracto urinario, micción.

Hematológicos: Anemia.

Neuromuscular y esquelético: Artralgia, dolor de espalda.

Respiratorio: Infecciones del trato respiratorio alto, tos, faringitis.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Para el acetaminofén:

- Evítese el uso concomitante de acetaminofén con los siguientes medicamentos: Pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2B.

Para el meloxicam:

- Evítese el uso concomitante de meloxicam con los siguientes medicamentos: Poliestirensulfonato de calcio, ketarolaco, poliestirensulfonato de sodio.
- Meloxicam puede incrementar los niveles/efectos de: Aliskeren, aminoglicosidos, anticoagulantes, antiplaquetarios, derivados de los bisfonatos, ciclosporina, dabigatran etexilato, desmopresina, digoxina, drotrecogin alfa, haloperidol, litio, metotrexato, AINES, pemetrexed, diuréticos ahorradores de potasio, antibióticos quinolónicos, rivaroxaban, salicilatos, agentes trombolíticos, vancomicina, antagonistas de la vitamina K.
- Los niveles/efectos de meloxicam pueden incrementarse por: IECA's, bloqueadores de receptores de angiotensina II, antidepresivos (tricíclicos, aminas terciarias) corticosteroides (sistémico), ciclosporina, dasatinib, glucosamina, plantas (con propiedades anticoagulantes/antiplaquetarias), ketorolaco, multivitaminas/minerales (ADEK, folato, hierro), AINES, ácidos grasos omega 3, pentoxifilina, probenecid, análogos de prostaciclina, inhibidores de la receptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina, fosfato de sodio, vitamina E, voriconazol.
- Meloxicam puede disminuir los niveles/efectos de: IECA's aliskeren, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, antiplaquetarios, betabloqueadores, eplerenona, hidralazina, diuréticos (de ASA, ahorradores de potasio, tiazídicos), salicilatos, inhibidores de la recaptación de serotonina.
- Los niveles/efectos de meloxicam pueden disminuirse por: Secuestrantes de ácidos biliares, AINES, salicilatos.

Efectos Adversos: Según prescripción médica adultos: 1 a 2 tabletas 2 veces al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 05 de 2014

Página 54 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo con lo establecido en la Norma Farmacológica 5.2.0.0.N80. “No se acepta la asociación de antiinflamatorios no esteroides con analgésicos ni con sedantes-hipnóticos por no existir justificación farmacológica”, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta, además de considerarla irracional teniendo en cuenta la posología propuesta.

3.1.4.4. VITAMINA A, TIAMINA, RIBOFLAVINA, NIACINA, ÁCIDO PANTOTÉNICO, PIRIDOXINA, ÁCIDO FÓLICO, BIOTINA, COLINA, CIANOCOBALAMINA, VITAMINA C, VITAMINA D3, CALCIO, HIERRO, FOSFORO, ZINC, YODO, SELENIO, COBRE, MAGNESIO, MANGANESO, ÁCIDO OMEGA 3 E ISOFLAVONAS DE SOYA

Expediente : 20072354
Radicado : 2014006403
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

Categoría	Principio activo	Cantidad	%ID	Fuente
-----------	------------------	----------	-----	--------

Acta No. 05 de 2014

Página 55 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Vitaminas	Vitamina A	5 mg (2500 ul)	50%	Vitamina A palmitato 1,47 mg
	Tiamina	400 mcg	20%	Tiamina monohidrato 423,9 mcg
	Riboflavina	400 mcg	20%	Riboflavina 400 mcg
	Niacina	3 mg	20%	Ascorbato de nicotinamida 7,32 mg
	Ácido Pantoténico	1 mg	20%	Pantetonato de calcio 1,1 mg
	Piridoxina	400 mcg	20%	Piridoxina clorhidrato 486,3 mcg
	Ácido Fólico	400 mcg	100%	Ácido fólico 400 mcg
	Biotina	100 mcg	40%	Biotina 10 mg al 1%
	Colina	50 mg	10%	Citrato de colina 129,36 mg
	Cianocobalamina	6 mcg	20%	Cianocobalamina 6 mcg
	Vitamina C	50 mg	100%	Ascorbato de nicotinamida 7,32 mg Ascorbato de sodio 51,93 mg
	Vitamina D 3	10 mg (1000 ul)	1000%	Vitamina D3 10 mg
	Vitamina E	10 mg (10 ul)	50%	DL- alfa tocoferilo acetato 10 mg
Minerales y oligoelementos	Calcio	200 mg	10%	Fosfato de calcio dibasico dihidrato 55,58 mg Carbonato de calcio pesado 467,7 mg
	Hierro	4 mg	20%	Fumarato ferroso 12,17 mg
	Fósforo	10 mg	1%	Fosfato de calcio dibasico dihidrato 55,58 mg
	Zinc	8 mg	50%	Sulfato de zinc monohidrato 21,95 mg
	Yodo	100 mcg	50%	Ioduro de potasio 130 mcg
	Selenio	20 mcg	40%	Cloruro de selenio 28,9 mcg
	Cobre	400 mcg	20%	Sulfato de cobre anhidro 1000 mcg
	Magnesio	10 mg	5%	Oxido de magnesio 16,58 mg
Omega 3		150 mg		Algas marinas o aceite de pescado 150 mg
Isoflavonas de soya		100 mg		Extracto de isoflavonas al 40% 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Complemento multi-vitaminico durante la menopausia femenina.

Precauciones: Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Dosificación y Grupo Etario: Mujeres en condición de menopausia, una tableta al día o según recomendación médica

Vía de administración: Oral

Interacciones:

- Glucosidos digitálicos: Por su contenido de vitamina D y calcio se pueden producir situaciones de hipercalcemia.



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Fenitoina, neomicina, colesteraquina: dada la presencia de vitaminas liposolubles puede verse modificada su absorción, deben administrarse entre sí con 2 o 3 horas de diferencia.
- Tetraciclinas: por la presencia de vitamina A puede producirse hipertensión intracraneal benigna.
- Antiácidos que contienen aluminio o magnesio: dada la presencia de vitamina D puede aumentarse la toxicidad del aluminio y las concentraciones de magnesio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, cuando se administran conjuntamente.
- Antidepresivos, anticoagulantes orales, dosis altas de salicilatos, sulfamida, trimetropin/sulfametoxazol: con dosis altas de vitamina C. puede verse modificada la acción de estos medicamentos

Efectos Adversos: cromaturia, coloración amarilla brillante de la orina por la presencia de la riboflavina.

Erupción, urticaria y eritema facial por la presencia de vitamina A.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación y teniendo en cuenta que no se allega información clínica que sustente la asociación propuesta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que no encuentra una justificación clínica clara para el producto en la indicación propuesta.

Acta No. 05 de 2014

Página 57 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.4.5. TAZAROTENE – PERÓXIDO DE BENZOILO - DAPSONA

Expediente : 20072347
Radicado : 2014006382
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S
Fabricante : Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen tazarotene 0.1%, peróxido de benzoilo 2.5% y dapsona 5%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La combinación de Tazarotene 0.1% - Peróxido de Benzoilo 2.5% - Dapsona 5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años.

Precauciones:

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo; aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1%-Peróxido de Benzoilo 2.5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1%-Peróxido de Benzoilo 2.5% debe suspender inmediatamente el mismo.
- Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

Acta No. 05 de 2014

Página 58 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Anticoncepción:** Por los contenidos de Dapsona (5%) y Tazarotene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1%-Peróxido de Benzoilo 2.5%, para el manejo de su cuadro clínico.
- **Uso en niños:** La seguridad de la Dapsona 5% y Tazarotene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Dapsona 5%-Tazarotene 0.1%-Peróxido de Benzoilo 2.5%.
- **Deficiencia de la G6PD:** La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.
- Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular

Vía de administración: Tópica

Interacciones:

- Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado casos de coloración amarilla transitoria en la piel tratada en forma concomitante con Peróxido de Benzoilo 2.5% y Dapsona 5%. La coloración desaparece en lapsos variables de tiempo posteriores a la suspensión del tratamiento.

Acta No. 05 de 2014

Página 59 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tazarotene 0.1% tiene un mínimo porcentaje de absorción sistémica (5%) por lo cual el potencial de interacciones es bajo. Se ha reportado un mayor riesgo de fotosensibilidad en pacientes que están tomando medicamentos como tetraciclinas, tiazidas, fluoroquinolonas, o fenotiazinas.
- La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral. La administración concomitante de Dapsona 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Tazarotene en gel al 0.1%, Dapsona al 5% o Peróxido de Benzoilo 2.5% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

demuestren que esta combinación triple es significativamente más eficaz que las combinaciones dobles.

3.1.4.6. NORAYER GRIPA FAST NOCHE®

Expediente : 20067218
Radicado : 2013107240
Fecha : 20/09/2013
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Ibuprofeno 400 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, difenhidramina clorhidrato 25 mg, dextrometorfano bromhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a cualquier componente del producto manifestadas por: Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. No usar en menores de 12 años ni en personas que sufran de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, obstrucción de la vía urinaria, hiperplasia prostática, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, porfiria, desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos, enfermedad cardiovascular, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, estenosis pilórica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o digitálicos, cirugía derivación arterial coronaria (bypass), Insuficiencia cardiaca congestiva.

Precauciones: Suspenda la administración y consulte a su médico, si observa una reacción alérgica que incluya enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. Se debe consultar al médico antes de tomar este producto si se tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo u otro medicamento, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio

Acta No. 05 de 2014

Página 61 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(cardioprotector) o un accidente cerebrovascular, debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

No se debe exceder la dosis recomendada. En caso de sobredosificación accidental, consultar al médico y/o servicio de urgencias en forma inmediata. Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica. No se debe utilizar Ibuprofeno 400 mg, Fenilefrina 10 mg, Difenhidramina 25 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco.

Advertencias: No consumir simultáneamente con otros depresores del sistema nervioso central ni con bebidas alcohólicas. No administrar durante el embarazo, en especial en el tercer trimestre de embarazo y en la lactancia. No administrar en pacientes con diabetes, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min.). El uso concomitante con ASA puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Produce somnolencia, no conducir automóviles ni maquinaria pesada durante su consumo.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 24 horas, antes de acostarse.

Vía de administración: Oral

Interacciones: El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardíacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilúreas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos. El uso concomitante de los AINEs y la warfarina esta asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

Difenhidramina: Puede presentarse interacción con los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los hipnóticos, los sedantes y derivados opioides. Con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), la atropina y los antidepresivos tricíclicos se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 lo que sugiere una posible interacción teórica con el metabolismo del Metoprolol. No debe usarse con Quinidina por un sinergismo Farmacodinámico y riesgos de causar prolongación del QT. Debe evitarse su uso con otros antihistamínicos de primera generación por una disminución de la transmisión colinérgica. En general los inhibidores de la actividad CYP como los antibióticos imidazólicos tipo ketoconazol, macrólidos tipo claritromicina y la quinina pueden tener interacciones con la Difenhidramina.

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo no hay reportes de interacciones entre el Dextrometorfano y el uso concomitante con Difenhidramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. Existen reportes de uso combinado de Dextrometorfano con Quinidina (un inhibidor del CYP2D6) como parte de una estrategia para mejorar sus posibles efectos analgésicos en el manejo profiláctico del dolor. La duloxetina, fluoxetina, venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de la administración concomitante de los inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran los depresores del sistema nervioso central como por ejemplo alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

Fenilefrina: Con los inhibidores de la monoaminoxidasa se prolonga e intensifica los efectos anticolinérgicos de los efectos presores cardiacos de la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usados simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxitócicos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina pueden reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. La Difenhidramina puede disminuir los efectos vasoactivos de la Fenilefrina sin tener otra interacción reportada.

Efectos Adversos: Por la presencia del Ibuprofeno los eventos adversos en el sistema digestivo se observan en el 5 al 15% de los pacientes que reciben Ibuprofeno y los más comunes son dolor epigástrico, náuseas, pirosis y sensación de “distensión” abdominal. Sin embargo, la incidencia de tales efectos es menor con el Ibuprofeno que con el ácido acetilsalicílico (ASA) o la indometacina. También puede presentarse, confusión, rash cutáneo, shock anafiláctico, dermatitis, eritema multiforme, neutropenia, trombocitopenia, elevación transitoria de las transaminasas.

Con la Fenilefrina se han reportado inquietud, alucinaciones, hipertensión arterial, palpitaciones, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareos, dolor precordial, temblor, palidez y respuesta pilomotor.

Con la Difenhidramina se ha reportado somnolencia, fatiga, boca seca, taquicardia, midriasis, rubor facial, xerostomía, aumento del apetito, diarrea o constipación, disuria, retención urinaria y mareo. Eventos raros incluyen agranulocitosis, anemia hemolítica, convulsiones y trombocitopenia.

Por la presencia de Dextrometorfano se puede presentar eventos adversos como náuseas, mareo, vómito, constipación, rash cutáneo, visión borrosa, nistagmus y somnolencia.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de posología.

Acta No. 05 de 2014

Página 64 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta de acuerdo con lo establecido en la Norma Farmacológica: 16.1.0.0.N90 “No se aceptan asociaciones de antitusígenos con descongestionantes más antihistamínicos por no existir justificación farmacológica.”

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. VENIZ XR® 75 mg

Expediente : 20063236

Radicado : 2013065310

Fecha : 2013/06/17

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

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la nueva forma farmacéutica tabletas de liberación prolongada para el producto de la referencia. Se encuentra aprobado en normas farmacológicas la cápsula de liberación prolongada, además se solicita que se conceptué sobre indicaciones y contraindicaciones, si pueden ser las mismas de cápsulas de liberación prolongada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la forma farmacéutica Tabletetas de liberación prolongada para la concentración de venlafaxina clorhidrato equivalente a

Acta No. 05 de 2014

Página 65 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

venlafaxina base 75 mg y se incluye en la Norma Farmacológica 19.10.0.0.N10.

Adicionalmente la Sala informa que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia son:

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de catorce (14) días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar concomitante con inhibidores de la MAO. Antes de siete (7) días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

3.1.5.2. VENIZ XR® 37.5 mg

Expediente : 20051444

Radicado : 2013065299

Fecha : 2014/01/23

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

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene venlafaxina hidrocloreto 42,428 mg equivalente a venlafaxina 37,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores de la MAO antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

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 inclusión en normas del producto de la referencia y el concepto acerca de las indicaciones, contraindicaciones y advertencias, que fueron propuestas por el interesado, a saber:

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la forma farmacéutica Tabletas de liberación prolongada para la concentración de venlafaxina hidrocloreto 42,428 mg equivalente a venlafaxina 37,5 mg y se incluye en la Norma Farmacológica 19.10.0.0.N10.

Adicionalmente la Sala informa que las indicaciones y contraindicaciones para el producto de la referencia son:

Indicaciones: Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Para la prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipertensión persistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días, su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de catorce (14) días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar concomitante con inhibidores de la MAO. Antes de siete (7) días de haber suspendido la venlafaxina. Debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

3.1.5.3. NIPRUSODIO® FADA

Expediente : 20049490
Radicado : 2012070045
Fecha : 2012/06/21
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada frasco vial en 1 mL contiene 56.9 mg de nitroprusiato de sodio dihidrato equivalente a 50 mg de nitroprusiato de sodio anhidro.

Acta No. 05 de 2014

Página 68 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado en la crisis hipertensiva y para producir hipotensión controlada en cirugía. También se puede utilizar en casos de severa insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Está contraindicado en aquellos pacientes con insuficiencias o deterioros severos. Debe ser también usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, pulmonar o tiroidea y con particular precaución en aquellos con circulación cerebrovascular deteriorada. No debería ser usado para el control de la hipertensión compensadora que se produce por ejemplo en la coartación aórtica o en el shunt arteriovenoso. El uso de Nitroprusiato de sodio está contraindicado en pacientes con una inadecuada circulación cerebral, que deben ser sometidos a una cirugía.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia. El producto es polvo liofilizado, no se encuentra aprobado en normas farmacológicas, por tal motivo se negó el Registro Sanitario, la forma farmacéutica relacionada en el recurso corresponde a Nitroprusiato de sodio polvo para reconstituir a solución inyectable expediente 24967 de Laboratorios ECAR S.A ya que para el interesado estas dos formas farmacéuticas son las mismas, revisada actas este producto de ECAR que está vigente su registro sanitario, no está incluido en normas. Al incluir la forma polvo para reconstituir a solución (ECAR), quedan incluidos los polvos liofilizados teniendo procesos de fabricación diferente.

En caso de incluir el polvo liofilizado en normas, conceptuar sobre indicaciones, contraindicaciones con base en la información farmacológica por ellos enviada, Adicionalmente conceptuar respecto a aprobación de inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia en la Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, con la siguiente información:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada frasco vial en 1 mL contiene 56.9 mg de nitroprusiato de sodio dihidrato equivalente a 50 mg de nitroprusiato de sodio anhidro.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado en la crisis hipertensiva y para producir hipotensión controlada en cirugía. También se puede utilizar en casos de severa insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones: Está contraindicado en aquellos pacientes con insuficiencias o deterioros severos. Debe ser también usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, pulmonar o tiroidea y con particular precaución en aquellos con circulación cerebrovascular deteriorada. No debería ser usado para el control de la hipertensión compensadora que se produce por ejemplo en la coartación aórtica o en el shunt arteriovenoso. El uso de Nitroprusiato de sodio está contraindicado en pacientes con una inadecuada circulación cerebral, que deben ser sometidos a una cirugía.

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10.

**3.1.5.4. DEXLOPRAL® 30mg
DEXLOPRAL® 60mg**

Expediente : 20066787
Radicado : 14003486 / 2014027284 / 2013103732
Fecha : 16/01/2014 y 11/03/2014
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición:

Cada cápsula contiene 30 mg de dexlansoprazol
Cada cápsula contiene 60 mg de dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula con gránulos gastroresistentes de liberación dual

Indicaciones: Esofagitis erosiva

Acta No. 05 de 2014

Página 70 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dexlansoprazol, lansoprazol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Fracturas: Pueden ocurrir fracturas de la columna vertebral, cadera o muñecas durante el tratamiento con IBP, el riesgo se incrementa en personas mayores de 50 años, dosis elevadas y/o el uso prolongado (más de 1 año).

Atazanavir: No se recomienda el uso concomitante con atazanavir.

Hipomagnesemia: Con la administración prolongada se ha reportado riesgo aumentado de Hipomagnesemia que se ve incrementado aún más con la asociación de fármacos que causen disminución de este ión en sangre. Se recomienda realizar monitoreo del Magnesio plasmático y discontinuar el tratamiento con dexlansoprazol si es necesario.

La respuesta sintomática a Dexlan no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna, por lo que se recomienda excluir dicho diagnóstico previo al tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Esofagitis erosiva tratamiento de mantenimiento: 30 mg (1 comprimido de Dexlan 30) vía oral, una vez al día, por al menos 6 meses.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática no erosiva: 30 mg (1 comprimido de Dexlan 30) vía oral diarios durante 4 semanas. En casos recidivantes puede incrementarse la dosis a 30 mg vía oral cada doce horas.

Esofagitis erosiva tratamiento curativo: 60 mg (1 cápsula de Dexlan 60) vía oral, una vez al día, durante hasta 8 semanas.

Vía de Administración: Oral

Efectos Adversos:

Reacciones adversas graves:

- Reacciones anafilácticas: Se han reportado reacciones anafilácticas e incluso shock anafiláctico en la experiencia posterior a la comercialización de

Acta No. 05 de 2014

Página 71 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dexlansoprazol. La frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol no han sido determinadas.

- Reacciones de hipersensibilidad: Su incidencia es menor al 2% de los pacientes que reciben Dexlansoprazol.
- Fracturas: Se ha observado un posible incremento en el riesgo de fracturas de muñeca, cadera y columna vertebral asociados con el uso de IBP, especialmente en aquellos pacientes que reciben altas dosis, por un período prolongado y que superan los 50 años de edad.
- Síndrome de Stevens-Johnson: Durante la experiencia posterior a la comercialización se ha observado la aparición de Síndrome de Stevens-Johnson, en algunas ocasiones fatal. No se ha establecido la frecuencia ni la relación causal de este efecto.
- Se han reportado casos de Necrosis epidérmica tóxica, en algunos fatal, durante la experiencia posterior a la comercialización. No ha sido determinada la frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas (con una incidencia de más del 2% de los pacientes tratados) fueron: Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y flatulencia.

Con una frecuencia menor (incidencia menor al 2%) se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- Cardiovasculares: Ángor, dolor torácico, infarto de miocardio, arritmias cardíacas tanto rápidas como lentas, edema y palpitaciones.
- Dermatológicas: Acné, dermatitis, eritema, prurito y erupción.
- Endocrinológicas: Bocio.
- Gastrointestinales: Alteraciones en la percepción del gusto.
- Genitourinarias: Disuria, urgencia miccional, dispareunia, alteraciones menstruales, dismenorrea, menorragia y alteraciones en la libido.
- Hematológicas y linfáticas: Anemia y linfadenopatía.
- Hepatobiliares: Cólico biliar, hepatomegalia y colelitiasis.
- Inmunológicas: Reacciones de hipersensibilidad.
- Musculoesqueléticas: Artralgias, artritis y calambres.
- Neurológicas: Mareos, cefalea, migraña, insomnio, alteración de la memoria, parestesias, convulsiones y vértigo.
- Oftálmicas: Inflamación ocular.
- Otológicas: Tinitos.
- Psiquiátricas: Ansiedad, depresión y alteraciones del sueño.

Acta No. 05 de 2014

Página 72 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Respiratorias: Bronquitis.

Hipomagnesemia ha sido reportada en casos clínicos, habiéndose reportado incluso un caso de convulsiones severas secundarias a la Hipomagnesemia e Hipocalcemia con el uso de omeprazol. El mecanismo relativo a dicha reacción no ha sido aclarado.

Otras reacciones que han sido reportadas en la experiencia posterior a la comercialización, pero que no se ha determinado la frecuencia y la relación causal son: Hiponatremia, pancreatitis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, colecistitis, hepatitis inducida por fármacos, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, disminución de la audición, alucinaciones auditivas, insuficiencia renal aguda.

Aunque rara, la Nefritis Intersticial Aguda ha sido reportada en asociación con el uso de IBP, no habiéndose registrado para dexlansoprazol. Por otro lado se ha observado un riesgo mayor de neumonía hospitalaria en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida gástrica, especialmente con IBP, no quedando claro el mecanismo causal ni habiéndose reportado casos relativos a Dexlansoprazol específicamente. Otro caso particular lo constituye la diarrea por *Clostridium difficile*, entidad a la que se le ha asociado un mayor riesgo de incidencia con el uso concomitante de IBP, no obstante muchos estudios sugieren que el riesgo puede ir desde moderado a inexistente con el uso de IBP.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.5., en el sentido de adjuntar los estudios comparativos de formulación con el estándar de fabricación, que confirman el comportamiento cinético vs. el estándar, adicionalmente se solicita sea aprobada la inclusión en normas farmacológica para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 05 de 2014

Página 73 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene 30 mg de dexlansoprazol

Cada cápsula contiene 60 mg de dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula con gránulos gastroresistentes de liberación dual.

Indicaciones: Esofagitis erosiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dexlansoprazol, lansoprazol o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Fracturas: Pueden ocurrir fracturas de la columna vertebral, cadera o muñecas durante el tratamiento con IBP, el riesgo se incrementa en personas mayores de 50 años, dosis elevadas y/o el uso prolongado (más de 1 año).

Atazanavir: No se recomienda el uso concomitante con atazanavir.

Hipomagnesemia: Con la administración prolongada se ha reportado riesgo aumentado de Hipomagnesemia que se ve incrementado aún más con la asociación de fármacos que causen disminución de este ión en sangre. Se recomienda realizar monitoreo del Magnesio plasmático y discontinuar el tratamiento con dexlansoprazol si es necesario.

La respuesta sintomática a Dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna, por lo que se recomienda excluir dicho diagnóstico previo al tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Esofagitis erosiva tratamiento de mantenimiento: 30 mg (1 comprimido de Dexlansoprazol 30) vía oral, una vez al día, por al menos 6 meses.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática no erosiva: 30 mg (1 comprimido de Dexlansoprazol 30) vía oral diarios durante 4 semanas. En





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

casos recidivantes puede incrementarse la dosis a 30 mg vía oral cada doce horas.

Esofagitis erosiva tratamiento curativo: 60 mg (1 cápsula de Dexlansoprazol 60) vía oral, una vez al día, durante hasta 8 semanas.

Vía de Administración: Oral

Efectos Adversos:

Reacciones adversas graves:

- **Reacciones anafilácticas:** Se han reportado reacciones anafilácticas e incluso shock anafiláctico en la experiencia posterior a la comercialización de Dexlansoprazol. La frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol no han sido determinadas.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Su incidencia es menor al 2% de los pacientes que reciben Dexlansoprazol.
- **Fracturas:** Se ha observado un posible incremento en el riesgo de fracturas de muñeca, cadera y columna vertebral asociados con el uso de IBP, especialmente en aquellos pacientes que reciben altas dosis, por un período prolongado y que superan los 50 años de edad.
- **Síndrome de Stevens-Johnson:** Durante la experiencia posterior a la comercialización se ha observado la aparición de Síndrome de Stevens-Johnson, en algunas ocasiones fatal. No se ha establecido la frecuencia ni la relación causal de este efecto.
- **Se han reportado casos de Necrosis epidérmica tóxica,** en algunos fatal, durante la experiencia posterior a la comercialización. No ha sido determinada la frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas (con una incidencia de más del 2% de los pacientes tratados) fueron: Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, infección del tracto respiratorio superior, vómitos y flatulencia.

Con una frecuencia menor (incidencia menor al 2%) se han reportado las siguientes reacciones adversas:

- **Cardiovasculares:** Ángor, dolor torácico, infarto de miocardio, arritmias cardíacas tanto rápidas como lentas, edema y palpitaciones.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Dermatológicas: Acné, dermatitis, eritema, prurito y erupción.
- Endocrinológicas: Bocio.
- Gastrointestinales: Alteraciones en la percepción del gusto.
- Genitourinarias: Disuria, urgencia miccional, dispareunia, alteraciones menstruales, dismenorrea, menorragia y alteraciones en la libido.
- Hematológicas y linfáticas: Anemia y linfadenopatía.
- Hepatobiliares: Cólico biliar, hepatomegalia y colestasis.
- Inmunológicas: Reacciones de hipersensibilidad.
- Musculoesqueléticas: Artralgias, artritis y calambres.
- Neurológicas: Mareos, cefalea, migraña, insomnio, alteración de la memoria, parestesias, convulsiones y vértigo.
- Oftálmicas: Inflamación ocular.
- Otológicas: Tinitos.
- Psiquiátricas: Ansiedad, depresión y alteraciones del sueño.
- Respiratorias: Bronquitis.

Hipomagnesemia ha sido reportada en casos clínicos, habiéndose reportado incluso un caso de convulsiones severas secundarias a la Hipomagnesemia e Hipocalcemia con el uso de omeprazol. El mecanismo relativo a dicha reacción no ha sido aclarado.

Otras reacciones que han sido reportadas en la experiencia posterior a la comercialización, pero que no se ha determinado la frecuencia y la relación causal son: Hiponatremia, pancreatitis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, colecistitis, hepatitis inducida por fármacos, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, disminución de la audición, alucinaciones auditivas, insuficiencia renal aguda.

Aunque rara, la Nefritis Intersticial Aguda ha sido reportada en asociación con el uso de IBP, no habiéndose registrado para dexlansoprazol. Por otro lado se ha observado un riesgo mayor de neumonía hospitalaria en pacientes tratados con supresores de la secreción ácida gástrica, especialmente con IBP, no quedando claro el mecanismo causal ni habiéndose reportado casos relativos a Dexlansoprazol específicamente. Otro caso particular lo constituye la diarrea por *Clostridium difficile*, entidad a la que se le ha asociado un mayor riesgo de incidencia con el uso concomitante de IBP, no obstante muchos estudios sugieren que el riesgo puede ir desde moderado a inexistente con el uso de IBP.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.1.9.0.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.

3.1.5.5. DAPSONA

Expediente : 20072364
Radicado : 2014006580
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 100 gramos de gel contiene 5 g dapsona.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La presentación en gel de Dapsona al 5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años

Precauciones:

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de Dapsona tópica en gel al 5% durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplica por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de gel de Dapsona al 5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la presentación tópica de Dapsona en gel al 5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Acta No. 05 de 2014

Página 77 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Lactancia:** No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia del principio activo en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a la Dapsona cuando se administra en gel al 5%, es insignificante.
- **Anticoncepción:** Por el contenido de Dapsona (5%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento tópico, para el manejo de su cuadro clínico.
- **Uso en niños:** La seguridad de la Dapsona en gel al 5% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la presentación tópica de Dapsona en gel al 5%.
- **Deficiencia de la G6PD:** La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.
- Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento

Dosificación y Grupo Etario: Dos veces al día: hombres y mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de Administración: Tópica

Interacciones:

- La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral.
- La administración concomitante de Dapsona en gel al 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.

Acta No. 05 de 2014

Página 78 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Peróxido de Benzoilo:** Se ha reportado casos de coloración amarilla transitoria en la piel tratada en forma concomitante con Peróxido de Benzoilo 2.5% y Dapsona en gel al 5%. La coloración desaparece en lapsos variables de tiempo posteriores a la suspensión del tratamiento.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Dapsona en gel al 5% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10% de los usuarios)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

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

Composición: Cada 100 gramos de gel contiene 5 g dapsona.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Alternativo en el tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: La presentación en gel de Dapsona al 5% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce (12) años.

Precauciones:

- **Embarazo:** No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de Dapsona tópica en gel al 5% durante el embarazo; aunque no se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplica por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de gel de Dapsona al 5% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la presentación tópica de Dapsona en gel al 5% debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- **Lactancia:** No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia del principio activo en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a la Dapsona cuando se administra en gel al 5%, es insignificante.
- **Anticoncepción:** Por el contenido de Dapsona (5%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento tópico, para el manejo de su cuadro clínico.
- **Uso en niños:** La seguridad de la Dapsona en gel al 5% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la presentación tópica de Dapsona en gel al 5%.
- **Deficiencia de la G6PD:** La aplicación tópica de Dapsona 5% se evaluó en un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego, sobre 64 pacientes con deficiencia de G6PD y acné vulgar. La aplicación tópica de Dapsona 5% en gel se asoció con una caída de 0,32 g / dL en la hemoglobina después de dos semanas de tratamiento, sin que se hallaran otras alteraciones relacionadas (aumento de los reticulocitos, bilirrubinas o haptoglobina). Todos los niveles de hemoglobina regresaron a los parámetros de los valores basales a la semana 12 de tratamiento.
- **Algunos pacientes han reportado coloración amarilla en la zona tratada en forma concomitante con Dapsona 5% y Peróxido de Benzoilo 2.5%. Dicho efecto es transitorio y resuelve en lapsos variables del tiempo con la suspensión del tratamiento**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: Dos veces al día: hombres y mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de Administración: Tópica

Interacciones:

- La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral.
- La administración concomitante de Dapsona en gel al 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.
- **Peróxido de Benzoilo:** Se han reportado casos de coloración amarilla transitoria en la piel tratada en forma concomitante con Peróxido de Benzoilo 2.5% y Dapsona en gel al 5%. La coloración desaparece en lapsos variables de tiempo posteriores a la suspensión del tratamiento.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Dapsona en gel al 5% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10% de los usuarios)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.2.0.N10

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

Acta No. 05 de 2014

Página 81 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.1.6.1. JANUMET® XR 50 / 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.
JANUMET® XR 50 / 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.
JANUMET® XR 100 / 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.**

Expediente : 20061435
Radicado : 2013043956 / 2013138305
Fecha : 26/11/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.10. y Acta No. 48 de 2013, numeral 3.12.4., en el sentido de conceptuar respecto a la información para prescribir versión 04-2012 allegada mediante radicado inicial 2013043956 (folios 1241-1258). Lo anterior teniendo en cuenta que el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.6.2. se hizo el siguiente requerimiento: "Asimismo, el interesado debe ajustar la información para prescribir a las indicaciones a las aprobadas en éste concepto y reenviar la documentación para su aprobación." el cual fue petitionado mediante auto No. 2013008164 de 30/10/2013 y el interesado dio respuesta mediante radicado No. 2013138305.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 48 de 2013, numeral 3.12.4., en el sentido de recomendar aprobar la información para prescribir versión 04-2012, para los productos de la referencia.

3.1.6.2. DUORINOX®

Expediente : 20067610
Radicado : 14002763 / 2013111926 / 2014022232
Fecha : 14/01/2014 y 28/02/2014
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Acta No. 05 de 2014

Página 82 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada atomización de 0,137 mL contiene 137 µg de clorhidrato de azelastina y 50 µg de fluticasona propionato.

Forma farmacéutica: Spray nasal.

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne moderada a severa, en pacientes de 12 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes activos o excipientes de la fórmula.

Precauciones: Evitar su uso en pacientes con úlceras nasales recientes, cirugía nasal, o trauma nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal. Puede ocurrir epistaxis, ulceraciones nasales, perforación del tabique nasal, retardo en la cicatrización de las heridas, sobreinfección por *Cándida albicans*. Puede complicar el pronóstico de tuberculosis, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o herpes simplex ocular ya existente. Más grave o incluso fatal puede ser la presencia de varicela o sarampión.

Advertencias: Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa, como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales. Controlar a los pacientes con antecedentes de glaucoma o cataratas subcapsulares posteriores. Como con todo corticoide, pudiera presentarse hipercortisismo y supresión adrenal con dosis muy altas o en la dosis normal en individuos susceptibles. Es deseable, en caso de retirar el producto, hacerlo gradualmente. Con los corticoides se ha reportado reducción en la velocidad de crecimiento en niños, pero se debe recordar que la biodisponibilidad del la fluticasona a estas dosis es casi que despreciable

Efectos Adversos: Con azelastina: Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en 4.002 pacientes tratados durante 4 semanas fueron: Rinitis, sabor amargo (propio del fármaco) y reacción en el lugar de aplicación se produjo en 4, 2.5 y 1,2% de los pacientes, respectivamente, se produjo el resto de eventos en <1% de los pacientes. El fármaco fue en general bien tolerado, con efectos

Acta No. 05 de 2014

Página 83 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adversos que ocurren en aproximadamente el 8% de los pacientes durante 2 a 4 semanas de monoterapia. La incidencia de eventos adversos en los pacientes que recibieron antihistamínicos concomitantes y/o corticoides tópicos fue de aproximadamente 20%. La azelastina es generalmente bien tolerada en la práctica clínica en ensayos de hasta 6 meses de duración. De hecho, la tolerabilidad a largo plazo se demostró en un estudio en los que >90% informó una buena tolerabilidad durante un período de 21 meses de la medicación. Intranasal Azelastine.

Con fluticasona: Estudios del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, reportan que el perfil de tolerabilidad es muy favorable en pacientes de 6-11 años con rinitis alérgica causando mínima supresión del eje HHA evaluado por un índice de relación de 24 h de secreción sérica basal de cortisol y excreción de cortisol urinario. Este resultado es consistente con baja la biodisponibilidad sistémica de la fluticasona. Los estudios sugieren que las dosis habituales no causan supresión clínicamente relevante del crecimiento o menor altura final en la mayoría de los pacientes. La fluticasona nasal spray, 110 mg OD durante dos semanas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado no tuvo ningún efecto sobre la tasa de crecimiento de la pierna (evaluada por Knemometry) en niños prepúberes con RA. Estudiaron el perfil de eventos adversos de la Fluticasona spray nasal durante un período de 12 meses. Se toleró bien con una incidencia de eventos adversos similares al placebo, con excepción de la epistaxis, que fue más frecuente con fluticasona (20%) que con placebo (8%). Sin embargo, no se observaron cambios epiteliales en las biopsias nasales de los pacientes de ambos grupos. Con la asociación: Las reacciones adversas más comunes con una incidencia $\geq 2\%$ son: Disgeusia, epistaxis y dolor de cabeza. En general, las reacciones adversas reportadas en el grupo de tratamiento azelastina más fluticasona Spray nasal y fueron porcentualmente similares a las del grupo de fluticasona propionato spray nasal. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron dolor de cabeza, fiebre, tos, congestión nasal, rinitis, disgeusia, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, diarrea y epistaxis. En exámenes nasales no se observaron ulceraciones o perforaciones septales.

Dosificación y Grupo Etario: En adolescentes mayores de 12 años y adultos, 1 atomización en cada fosa nasal dos veces al día. Cebado: Debe hacerse con el primer uso del producto y cuando éste no se ha utilizado durante 14 días o más. Atomizar 4 a 5 veces antes de la primera aplicación de Duorinox Spray nasal hasta que aparezca una capa fina. Cuando Duorinox spray nasal no se ha utilizado durante 14 días o más, se vuelve a cebar con 1 spray o hasta que





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aparezca una capa fina. Hay que evitar rociar Durinox Nasal Spray en los ojos. Si se rocía en los ojos, es necesario enjuagar los ojos con agua durante al menos 10 minutos.

Vía de Administración: Tópica nasal.

Interacciones: Los inhibidores potentes del citocromo P-450 Subfracción CYP3A4 pueden aumentar los niveles en sangre de propionato de fluticasona. No se recomienda la administración concomitante del Ritanovir. Otros inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, Respuesta al concepto emitido en Acta No. 57 de 2013, numeral 3.1.6.4., en el sentido de justificar la nueva concentración para el principio activo azelastina de 137 microgramos en lugar de 140 microgramos que es la incluida en asociación en Normas Farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.1.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada atomización de 0,137 mL contiene 137 µg de clorhidrato de azelastina y 50 µg de fluticasona propionato.

Forma farmacéutica: Spray nasal.

Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne moderada a severa, en pacientes de 12 años de edad y mayores que requieren tratamiento con clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes activos o excipientes de la fórmula.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: Evitar su uso en pacientes con úlceras nasales recientes, cirugía nasal, o trauma nasal. Controlar a los pacientes periódicamente para detectar signos de efectos adversos en la mucosa nasal. Puede ocurrir epistaxis, ulceraciones nasales, perforación del tabique nasal, retardo en la cicatrización de las heridas, sobreinfección por *Cándida albicans*. Puede complicar el pronóstico de tuberculosis, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o herpes simplex ocular ya existente. Más grave o incluso fatal puede ser la presencia de varicela o sarampión.

Advertencias: Evitar desarrollar actividades peligrosas que requieran alerta mental completa, como conducir o manejar maquinaria. Evitar el consumo de alcohol u otro depresor del sistema nervioso central porque puede producirse una mayor disminución de la alerta y las capacidades sensoriales. Controlar a los pacientes con antecedentes de glaucoma o cataratas subcapsulares posteriores. Como con todo corticoide, pudiera presentarse hipercortisismo y supresión adrenal con dosis muy altas o en la dosis normal en individuos susceptibles. Es deseable, en caso de retirar el producto, hacerlo gradualmente. Con los corticoides se ha reportado reducción en la velocidad de crecimiento en niños, pero se debe recordar que la biodisponibilidad de la fluticasona a estas dosis es casi que despreciable.

Efectos Adversos: Con azelastina: Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en 4.002 pacientes tratados durante 4 semanas fueron: Rinitis, sabor amargo (propio del fármaco) y reacción en el lugar de aplicación se produjo en 4, 2,5 y 1,2% de los pacientes, respectivamente, se produjo el resto de eventos en <1% de los pacientes. El fármaco fue en general bien tolerado, con efectos adversos que ocurren en aproximadamente el 8% de los pacientes durante 2 a 4 semanas de monoterapia. La incidencia de eventos adversos en los pacientes que recibieron antihistamínicos concomitantes y/o corticoides tópicos fue de aproximadamente 20%. La azelastina es generalmente bien tolerado en la práctica clínica en ensayos de hasta 6 meses de duración. De hecho, la tolerabilidad a largo plazo se demostró en un estudio en los que mas del 90% informó una buena tolerabilidad durante un período de 21 meses de la medicación.

Con fluticasona: Estudios del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, reportan que el perfil de tolerabilidad es muy favorable en pacientes de 6-11 años con rinitis alérgica causando mínima supresión del eje HHA





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

evaluado por un índice de relación de 24 h de secreción sérica basal de cortisol y excreción de cortisol urinario. Este resultado es consistente con la baja biodisponibilidad sistémica de la fluticasona. Los estudios sugieren que las dosis habituales no causan supresión clínicamente relevante del crecimiento o menor altura final en la mayoría de los pacientes. La fluticasona nasal spray, 110 mg OD durante dos semanas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado no tuvo ningún efecto sobre la tasa de crecimiento de la pierna (evaluada por Knemometry) en niños prepúberes con RA. Estudiaron el perfil de eventos adversos de la Fluticasona spray nasal durante un período de 12 meses. Se toleró bien con una incidencia de eventos adversos similares al placebo, con excepción de la epistaxis, que fue más frecuente con fluticasona (20%) que con placebo (8%). Sin embargo, no se observaron cambios epiteliales en las biopsias nasales de los pacientes de ambos grupos. Con la asociación: Las reacciones adversas más comunes con una incidencia $\geq 2\%$ son: Disgeusia, epistaxis y dolor de cabeza. En general, las reacciones adversas reportadas en el grupo de tratamiento azelastina más fluticasona Spray nasal y fueron porcentualmente similares a las del grupo de fluticasona propionato spray nasal. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron dolor de cabeza, fiebre, tos, congestión nasal, rinitis, disgeusia, infección viral, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, diarrea y epistaxis. En exámenes nasales no se observaron ulceraciones o perforaciones septales.

Dosificación y Grupo Etario: En adolescentes mayores de 12 años y adultos, 1 atomización en cada fosa nasal dos veces al día. **Cebado:** Debe hacerse con el primer uso del producto y cuando éste no se ha utilizado durante 14 días o más. Atomizar 4 a 5 veces antes de la primera aplicación de Duorinox Spray nasal hasta que aparezca una capa fina. Cuando Duorinox spray nasal no se ha utilizado durante 14 días o más, se vuelve a cebar con 1 spray o hasta que aparezca una capa fina. Hay que evitar rociar Duorinox Nasal Spray en los ojos. Si se rocía en los ojos, es necesario enjuagar los ojos con agua durante al menos 10 minutos.

Vía de Administración: Tópica nasal.

Interacciones: Los inhibidores potentes del citocromo P-450 Subfracción CYP3A4 pueden aumentar los niveles en sangre de propionato de fluticasona. No se recomienda la administración concomitante del Ritanovir. Otros inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.N10

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

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. HYPERHAES® SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20055945
Radicado : 2012138310 / 2013126429 / 14023902
Fecha : 2012/11/22 y 12/03/2014
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Hidroxietil almidón en solución de NaCl al 7.2%

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones: Tratamiento inicial de la hipovolemia aguda y del shock (“reanimación con pequeño volumen”) a dosis única.

Contraindicaciones: Cuando se den una o más de las siguientes situaciones clínicas HyperHAES® no deberá administrarse o sólo se administrará después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo en condiciones agudas y con grave riesgo para la vida:

- Hipersensibilidad conocida a los hidroxietil almidones
- Sobrecarga circulatoria
- Fallo cardíaco congestivo descompensado
- Insuficiencia hepática grave
- Alteraciones conocidas de la hemostasia
- Fallo renal con anuria
- Final del embarazo (parto), ver la sección 4.6
- Hiperosmolaridad

Acta No. 05 de 2014

Página 88 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Deshidratación
- Hipernatremia o hiponatremia grave
- Hipercloremia o hipocloremia grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2013, numeral 3.1.7.5, en el sentido de adjuntar el inserto e información para prescribir corregido, así mismo acogiendo a lo recomendado por la Sala, esto con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

Adicionalmente, mediante radicado 14023902 el interesado allega alcance al radicado de la referencia con el fin de solicitar a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se revisen los conceptos emitidos en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.4.1. y 3.6.2., en el sentido de modificar las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para los productos que contienen como principio activo Hidroxietil Almidón y se cambie el concepto de Revisión de Oficio para el retiro de estos productos, por la Revisión de Oficio para la Actualización de Indicaciones, Contraindicaciones y Advertencias, teniendo como base la evidencia y los nuevos conceptos de los organismos de vigilancia y seguridad en Farmacovigilancia, (PRAC, CMDh, FDA) tanto de la Unión Europea como se Estados Unidos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.6.2., en el sentido de recomendar retirar el producto de la referencia, dado que existen alternativas disponibles en el mercado más seguras para el manejo de las indicaciones propuestas por el interesado (Tratamiento y profilaxis de hipovolemia en adultos y niños)

3.1.7.2. ANEMIDOX® GOTAS PEDIATRICAS

Expediente : 19941984
Radicado : 2013080847
Fecha : 2010/01/29
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Grupo de Registros Sanitarios.

Acta No. 05 de 2014

Página 89 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada mL contiene 33,3 mg de hierro bisglicina quelato equivalente a 6,66 mg de hierro elemental

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico. Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa.

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 incluir en Normas Farmacológicas el producto de la referencia, el cual está solicitando renovación de Registro Sanitario, pero a la fecha no se encuentra aprobado en las Normas Farmacológicas. Favor dar indicaciones, contraindicaciones, condición de venta.

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

Composición: Cada mL contiene 33,3 mg de hierro bisglicina quelato equivalente a 6,66 mg de hierro elemental.

Forma farmacéutica: Solución oral.

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al hierro. Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro. Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal. Anemia perniciosa.

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10

Acta No. 05 de 2014

Página 90 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los 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.

3.1.7.3. CALLICIDA DE MARCH

Expediente : 19940581
Radicado : 2013065800
Fecha : 2014/01/28
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 g de solución contiene ácido salicílico USP 20 g

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Queratolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, diabetes, afecciones circulatorias periféricas. No aplicar cerca de los ojos ni a mucosas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el producto de la referencia, el cual no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas en donde el titular solicita la renovación. Incluyendo grupo etareo, condición de venta, etc.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de Registro Sanitario para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 100g de solución contiene ácido salicílico USP 20 g

Forma farmacéutica: Solución tópica.

Acta No. 05 de 2014

Página 91 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Queratolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, diabetes, afecciones circulatorias periféricas. No aplicar cerca de los ojos ni mucosas.

Grupo etario: Mayores de 12 años.

Condición de venta: Sin fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.1.15.0.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.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. MAREOL TABLETAS

Expediente : 19908368
Radicado : 2013147946
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Dimenhidrinato.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiemético, anticinetósico.

Contraindicaciones: Embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, retención urinaria o hipertrofia prostática. Puede producir somnolencia, por lo tanto, se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Modificación de dosificación:
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para Prescribir: Resumen de las características del producto (SPC) - Mareol® Tabletas Versión 1.0 Julio 30 de 2013.

Nueva dosificación:

Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 tabletas cada 4-6 horas sin exceder de 8 tabletas en 24 horas. Niños de 6 a 12 años: ½ a 1 tableta cada 6-8 horas sin exceder de 3 tabletas en 24 horas. Niños de 2 a 6 años: ½ tableta cada 6-8 horas sin exceder de 1½ tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 2 años, no exceder la dosis recomendada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No usar en niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y Precauciones:

Consulte a su médico antes de usar si usted tiene: asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma. Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Embarazo y lactancia: Como cualquier otro medicamento, si esta en embarazo o lactando, consulte a su médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata

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

- **Modificación de dosificación:**

Acta No. 05 de 2014

Página 93 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Información para Prescribir: Resumen de las características del producto (SPC) - Mareol[®] Tabletas Versión 1.0 Julio 30 de 2013.**

Nueva dosificación:

Dosis: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 tabletas cada 4-6 horas sin exceder de 8 tabletas en 24 horas. Niños de 6 a 12 años: ½ a 1 tableta cada 6-8 horas sin exceder de 3 tabletas en 24 horas. Niños de 2 a 6 años: ½ tableta cada 6-8 horas sin exceder de 1½ tabletas en 24 horas.

No usar en niños menores de 2 años, no exceder la dosis recomendada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Dimenhidrinato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No usar en niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y Precauciones:

Consultar al médico antes de usar si se presenta algunas de éstas patologías: Asma, bronquitis crónica, enfisema, hipertrofia prostática, glaucoma. Puede causar somnolencia, por tanto se requiere precaución al conducir, operar maquinaria y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Embarazo y lactancia: Se debe consultar al médico antes de ingerir este producto.

Sobredosis: En caso de sobredosis accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.

3.1.9.2. TEMPRA[®] JARABE TEMPRA[®] GOTAS

Expediente : 33656 / 33657
Radicado : 2013151723
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 05 de 2014

Página 94 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada 100mL contiene 3.2g de Acetaminofén
Cada mL contiene 100mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de la información para prescribir versión 9 de Agosto de 2013.

Nuevas dosificación:

Pacientes pediátricos menores de 12 años

Tempra® (Acetaminofén Oral) debe administrarse como 10 a 15 mg/kg/dosis, cada 4 a 6 horas, hasta una dosis diaria total máxima de 75 mg/kg/ día. El intervalo mínimo entre cada administración es de 4 horas.

Los rangos de edad aproximadas en relación al peso se dan únicamente como guía. Para evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros medicamentos (incluyendo medicamentos con y sin receta médica) no contienen acetaminofén.

(160 mg/5 mL)

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (copa) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Peso (kg)	Edad aproximada (años)	Acetaminofén por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
< 11	< 2	Consulte con su médico			
11 - < 16	2 - < 3	160	5	4 - 6	25 (800 mg)
16 - < 22	3 - < 5	240	7.5	4 - 6	37.5 (1200 mg)
22 - < 27	5 - < 8	320	10	4 - 6	50 (1600 mg)
27 - < 33	5 - < 11	400	12.5	4 - 6	62.5 (2000 mg)
33 - < 43	≥ 11	480	15	4 - 6	75 (2400 mg)

(100 mg/mL)

Atención: Utilice únicamente el dispositivo de dosificación adjunta (gotero) diseñado específicamente para su uso con este producto. No utilice ningún otro tipo de dosificador.

Peso (kg)	Edad aproximada (meses)	Acetaminofén en por dosis (mg)	Número de mL por dosis	Intervalo mínimo de dosificación (horas)	Dosis máxima diaria (mL)
< 3	< 2	Consulte con su médico			
3 - < 4	2 - < 3	40	0.4	4 - 6	2.0 (200 mg)
4 - < 6	3 - < 4	60	0.6	4 - 6	3.0 (300 mg)
6 - < 7	4 - < 6	80	0.8	4 - 6	4.0 (400 mg)
7 - < 8	6 - < 12	100	1.0	4 - 6	5.0 (500 mg)
8 - < 10	12 - < 18	120	1.2	4 - 6	6.0 (600 mg)
10 - < 11	18 - < 24	140	1.4	4 - 6	7.0 (700 mg)
11 - < 12	24 - < 36	160	1.6	4 - 6	8.0 (800 mg)
≥ 12	≥ 36	Utilice una presentación oral alternativa			

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a acetaminofén o para-clorhidrato de propacetamol (profármaco de acetaminofén) o cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepatocelular severa o enfermedad hepática activa descompensada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a las concentraciones máximas

Acta No. 05 de 2014

Página 96 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

para el principio activo acetaminofén en combinación y los respectivos ajustes en posología.

**3.1.9.3. ZOFRAN ZYDIS 4 mg
ZOFRAN ZYDIS 8 mg**

Expediente : 229364 / 229365
Radicado : 2013150764
Fecha : 18/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 8mg de Ondansetron
Cada tableta contiene 4mg de Ondansetron

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Control de las náuseas y vómito provocados por las quimio y radioterapias citotóxicas. Prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y precauciones: Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.

Ondansetron genera prolongación dosis-dependiente del intervalo QT. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos postmercadeo de torsade de pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTC, incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Acta No. 05 de 2014

Página 97 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La formulación Zofran Zydys contiene aspartamo, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria.

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se ha establecido el uso seguro del ondansetron durante el embarazo humano. La evaluación de los estudios realizados en animales experimentales no indica la existencia de efectos perjudiciales, directos o indirectos, que se relacionen con el desarrollo embrionario o fetal, el curso de la gestación o el desarrollo peri y postnatal. No obstante, como los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda el uso de zofran durante el embarazo.

Lactancia:

Las pruebas han demostrado que el ondansetron llega a la leche de los animales lactantes. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben zofran no deben amamantar a sus bebés.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Aprobación de Efectos adversos.
- Inserto versión GDS37/IPI12 de fecha 30 de Abril de 2013
- Información para prescribir versión GDS37/IPI12 de fecha 30 de Abril de 2013
- Folleto para pacientes versión GDS37/IPI12 del 30 de abril de 2013

Nueva dosificación:

Acta No. 05 de 2014

Página 98 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosis y administración

Zofran se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.

Coloque el Zydis en la parte superior de la lengua, donde se dispersará en cuestión de segundos, luego deglútalo.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV por sus siglas en inglés)

El potencial emetogénico del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emetogénica.

Poblaciones:

CINV y RINV en adultos

La dosis oral recomendada consiste en 8 mg administrados 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radiación, seguida por 8 mg administrados vía oral cada 12 horas por un máximo de 5 días.

Para quimioterapia altamente emetogénica una dosis oral de hasta 24 mg Zofran puede tomarse junto con 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada 1 a 2 horas antes de la quimioterapia.

Después de las primeras 24 horas, se puede continuar con el tratamiento oral o rectal con Zofran, durante un periodo de hasta 5 días, después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada consiste en 8 mg administrados dos veces al día.

CINV en niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA





Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (

Tabla1). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 1. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2 - 6
< 0.6 m2	5 mg/m2 IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en Jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m2 a ≤ 1.2 m2	5 mg/m2 IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
> 1.2 m2	5 mg/m2 IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en Jarabe o tabletas Cada 12 horas

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 12). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 h	2 mg en jarabe cada 12 h
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 h	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 h

CINV y RINV en personas de edad avanzada





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La formulación Zofran es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad no se requiere modificación alguna en la dosificación oral o en la frecuencia de administración.

Insuficiencia renal:

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

Insuficiencia hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina
La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV):

PONV en adultos:

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios, la dosis oral recomendada consiste en 16 mg administrados 1 hora antes de la inducción de anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar la formulación Zofran en inyección.

PONV en niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el uso del ondansetron, administrado vía oral, en la prevención o el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios; para este propósito, se recomienda la administración de una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos).

Personas de edad avanzada:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorio, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

Insuficiencia renal:

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

Insuficiencia hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina
La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT3.

Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con Ondansetron, además de Torsade de Pointes y un ritmo cardíaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardiaca o ritmo anormal.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de Zofran y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La formulación Zofran Zydis contiene aspartame, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria

Nuevas Interacciones:

Interacciones:

No existen indicios que indiquen que Zofran induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos coadministrados comúnmente con él. Estudios específicos han demostrado que no se producen interacciones farmacocinéticas cuando Zofran se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetron se metaboliza a través de diversas enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar al ondansetron, la inhibición enzimática, o la reducción de la actividad de alguna enzima (p.ej, deficiencia genética de la CYP2D6), es compensada normalmente por otras enzimas, por lo que no se produce algún cambio significativo en la depuración general de ondansetron, ni en el requerimiento de dosificación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe tenerse precaución cuando se co-administre ondansetron con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas.

Apomorfina:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores de la CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), hubo un aumento en la depuración oral de ondansetron y una disminución en las concentraciones sanguíneas del mismo.

Fármacos Serotoninérgicos (p.ej., SSRIs y SNRIs por sus siglas en Inglés)

Se ha descrito síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) después del uso concomitante de Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs).

Tramadol:

Los datos obtenidos a partir de estudios reducidos indican que el ondansetron es capaz de reducir el efecto analgésico del tramadol.

Nuevos Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Acta No. 05 de 2014

Página 104 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas según la indicación y la formulación. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógira, reacciones distónicas y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares:

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes quimioterapéuticos, que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardíacos:

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

Trastornos vasculares:

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común: Hipo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Estreñimiento. Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares:

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática*.

* Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo:

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones.**
- **Aprobación de Efectos adversos.**
- **Inserto versión GDS37/IPI12 de fecha 30 de Abril de 2013.**
- **Información para prescribir versión GDS37/IPI12 de fecha 30 de Abril de 2013.**
- **Folleto para pacientes versión GDS37/IPI12 del 30 de abril de 2013.**

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Zofran Zydys se encuentra disponible en presentaciones orales, parenterales y rectales, con el fin de dar flexibilidad a la dosificación y vía de administración.

Coloque el Zofran Zydys en la parte superior de la lengua, donde se dispersará en cuestión de segundos, luego deglútalo.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV por sus siglas en inglés)

Acta No. 05 de 2014

Página 106 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El potencial emetogénico del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emetogénica.

Poblaciones:

CINV y RINV en adultos

La dosis oral recomendada consiste en 8 mg administrados 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radiación, seguida por 8 mg administrados vía oral cada 12 horas por un máximo de 5 días.

Para quimioterapia altamente emetogénica una dosis oral de hasta 24 mg Zofran puede tomarse junto con 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada 1 a 2 horas antes de la quimioterapia.

Después de las primeras 24 horas, se puede continuar con el tratamiento oral o rectal con Zofran, durante un periodo de hasta 5 días, después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada consiste en 8 mg administrados dos veces al día.

CINV en niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran por infusión IV, diluido en 25 a 50 mL de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (

Tabla 1). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 1. Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)



BSA	Día 1	Días 2 - 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en Jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
> 1.2 m ²	5 mg/m ² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en Jarabe o tabletas Cada 12 horas

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (Tabla 12). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 h	2 mg en jarabe cada 12 h
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 h	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 h

CINV y RINV en personas de edad avanzada

La formulación Zofran es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad, no se requiere modificación alguna en la dosificación oral o en la frecuencia de administración.

Insuficiencia renal:

Acta No. 05 de 2014

Página 108 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

Insuficiencia hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina.

La vida media de eliminación del ondansetron, no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV):

PONV en adultos:

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios, la dosis oral recomendada consiste en 16 mg administrados 1 hora antes de la inducción de anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar la formulación Zofran en inyección.

PONV en niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el uso del ondansetron, administrado vía oral, en la prevención o el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios; para este propósito, se recomienda la administración de una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos).

Personas de edad avanzada:

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorio, en las personas





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

Insuficiencia renal:

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

Insuficiencia hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de esparteína/debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT₃.

Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con Ondansetron, además de Torsade de Pointes y un ritmo cardíaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardíaca o ritmo anormal.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de Zofran y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La formulación Zofran Zydys contiene aspartame, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria.

Nuevas Interacciones:

Interacciones:

No existen indicios que indiquen que Zofran induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos coadministrados comúnmente con él. Estudios específicos han demostrado que no se producen interacciones farmacocinéticas cuando Zofran se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetron se metaboliza a través de diversas enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar al ondansetron, la inhibición enzimática, o la reducción de la actividad de alguna enzima (p.ej, deficiencia genética de la CYP2D6), es compensada normalmente por otras enzimas, por lo que no se produce algún cambio significativo en





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la depuración general de ondansetron, ni en el requerimiento de dosificación.

Debe tenerse precaución cuando se co-administre ondansetron con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas.

Apomorfina:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores de la CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), hubo un aumento en la depuración oral de ondansetron y una disminución en las concentraciones sanguíneas del mismo.

Fármacos Serotoninérgicos (p.ej., SSRIs y SNRIs por sus siglas en Inglés)

Se ha descrito síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) después del uso concomitante de Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs).

Tramadol:

Los datos obtenidos a partir de estudios reducidos indican que el ondansetron es capaz de reducir el efecto analgésico del tramadol.

Nuevos Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas según la indicación y la formulación. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógira, reacciones distónicas y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares:

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes quimioterapéuticos, que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardíacos:

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

Trastornos vasculares:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común: Hipo.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Estreñimiento. Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares:

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática*.

*** Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.**

Trastornos en piel y tejido subcutáneo:

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV.

3.1.9.4. TUMS®

Expediente : 49205

Radicado : 2013145658

Fecha : 10/12/2013

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare L.P.

Composición: Cada tableta masticable contiene 500mg de Carbonato de Calcio

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Antiácido. Suplemento de calcio.

Contraindicaciones: El carbonato de calcio está contraindicado en pacientes con:

- Hipercalcemia, hipercalciuria, o que tienen una dieta baja en fosfato.

Acta No. 05 de 2014

Página 114 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Hipersensibilidad previa al carbonato de calcio o cualquier otro ingrediente del producto.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.
- Textos para incluir en los empaques o generar un inserto: Versión 04 (Diciembre 2013) GDS V5.0
- Información para prescribir actualizada Versión 04 (Diciembre 2013) GDS V5.0

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Como Antiácido

Se administra por vía oral.

- Mujeres embarazadas:

2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.

No exceder de 10 tabletas al día (5.0 g de Carbonato de Calcio).

Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 5.0 g de carbonato de calcio (2.0 g de calcio elemental)

No consumir más de la dosis recomendada

- Niños mayores de 12 años y adultos:

2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.

No exceder de 16 tabletas al día (8.0 g de Carbonato de Calcio).

Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 8 g de carbonato de calcio (3.2 g de calcio elemental)

- Niños de 4 a 11 años:

Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 3-0 g de carbonato de calcio (1.2 g de calcio elemental), no superando los 750 mg por dosis

Acta No. 05 de 2014

Página 115 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Niños de 2 a 4 años:

Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 1.5 g de carbonato de calcio (0.6 g de calcio elemental), no superando los 375 mg por dosis.

No consumir para síntomas que persisten por más de 2 semanas, a menos que sea recomendado por el médico.

No consumir más de la dosis recomendada

- Niños de menos de 2 años o por debajo de 24 libras, consulte al médico.

Nueva Indicación: Antiácido.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipercalcemia, hipercalciuria, o que tienen una dieta baja en fosfato.

El carbonato de calcio es contraindicado en personas con reacción de hipersensibilidad previa al carbonato de calcio o cualquier otro ingrediente del producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El uso prolongado de carbonato de calcio en dosis superiores a las recomendadas, puede generar hipercalcemia y síndrome de leche alcalina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Si los síntomas persisten, debe consultarse al médico.

Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El producto contiene Sacarosa, en caso de intolerancia a algún azúcar, debe consultarse al médico antes de consumir este producto

Aplica únicamente para Tums frutas surtidas: Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con información clínica la modificación en el grupo etario y la dosificación propuesta.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.1.9.5. AMOXIL[®] SUSPENSION 250mg/5mL (POLVO PARA RECONSTITUIR)
AMOXAL BD TABLETAS X 875 mg.
AMOXAL[®] 500 mg CAPSULAS
AMOXAL[®] 125 mg.
AMOXAL[®] 250 mg. POLVO PARA SUSPENSION
AMOXAL[®] SUSPENSION 500 mg/5mL.
AMOXIL[®] JUNIOR**

Expediente : 19956507 / 230125 / 22606 / 1980606 / 209874 / 37748 / 19973956

Radicado : 2013145822

Fecha : 10/12/2013

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Amoxicilina trihidrato

Cada tableta recubierta contiene 875mg de Amoxicilina trihidrato.

Cada capsula dura contiene 500mg de Amoxicilina trihidrato.

Cada 100mL contiene 2.5mg de Amoxicilina trihidrato.

Cada 5mL contiene 250mg de Amoxicilina trihidrato.

Cada 100mL contiene 10g de Amoxicilina trihidrato.

Cada 100mL contiene 14 de Amoxicilina trihidrato.

Forma farmacéutica: Suspensión, tabletas, cápsulas, polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amoxicilina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas.
Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS27/IP109

Acta No. 05 de 2014

Página 117 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Información para prescribir versión GDS27/IPI09 (9 de agosto de 2013)

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración

Adultos y niños de más de 40 kg Dosificación estándar en adultos: 250 mg, administrados 3 veces al día, aumentando la dosis a 500 mg 3 veces al día para tratar infecciones más severas.

Terapia a dosis elevadas (dosis oral máxima recomendada de 6 g al día, administrados en dosis divididas): Se recomienda una dosificación de 3g, administrados dos veces al día en aquellos casos que se considere adecuada, en el tratamiento de infecciones respiratorias severas o purulentas recurrentes.

Terapia de corto ciclo: Infección aguda simple de las vías urinarias: Dos dosis de 3 g, dejando un intervalo de 10 a 12 horas entre cada dosis. Abscesos dentales: Dos dosis de 3 g, dejando un intervalo de 8 horas entre cada dosis. Gonorrea: Dosis única de 3 g.

Erradicación de H. Pylori: Amoxicilina 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (P.Ej. omeprazol, lansoprazol) y otro antibiótico (P.Ej. claritromicina, metronidazol) durante 7 días.

Niños de menos de 40 Kg:

Dosificación estándar en niños: 125 mg, administrados 3 veces al día, aumentando la dosis a 250 mg 3 veces al día para tratar infecciones más severas.

Se recomienda emplear la formulación Amoxil en Suspensión Pediátrica en los niños menores de 6 meses de edad.

Otitis media aguda: Se puede usar como tratamiento alternativo 750 mg dos veces al día durante 2 días.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos y niños con más de 40 kg de peso corporal:

Insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor que 30 ml/min): Sin cambios en la dosificación

Insuficiencia moderada (depuración de creatinina 10 a 30 ml/min): Máximo 500 mg dos veces al día

Insuficiencia severa (depuración de creatinina menor que 10 ml/min): Máximo 500 mg/día

Niños con menos de 40 kg de peso corporal:

Insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor que 30 ml/min): Sin cambios en la dosificación

Insuficiencia moderada (depuración de creatinina 10 a 30 ml/min): 15 mg/kg dos veces al día (máximo 500mg/dos veces al día)

Insuficiencia severa (depuración de creatinina menor que 10 ml/min): 15 mg/kg una vez al día (máximo 500mg)

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 ml/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 ml/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis:



TRASTORNO		DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (INCLUYENDO PACIENTES DE EDAD AVANZADA)	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	NOTAS
Intervenciones dentales: Profilaxis de pacientes sujetos a extracción, raspado o cirugía, con inclusión de tejidos gingivales, y que no recibieron alguna penicilina en el mes anterior. (N.B. los pacientes con prótesis valvulares cardíacas deben ser mandados al hospital; véase más adelante).	Pacientes que no reciben anestesia general.	3 g de AMOXIL//AMOXAL vía oral, 1 hora antes de la intervención. Se puede administrar una segunda dosis 6 horas después, si se considera necesario.	Menores de 10 años: la mitad de la dosis para adultos.	Nota 1. Si se aplica una profilaxis con AMOXIL/AMOXAL dos veces al mes, es improbable que surjan cepas de estreptococos resistentes. Se recomienda administrar antibióticos alternativos, en caso de requerir una profilaxis más frecuente, o si el paciente ha recibido un ciclo de tratamiento con alguna penicilina durante el mes anterior. Nota 2 Para minimizar el dolor ocasionado por la inyección, AMOXIL/AMOXAL puede administrarse en 2 inyecciones de 500 mg, disueltos en solución de lidocaína estéril al 1%.
	Pacientes bajo anestesia general: si los antibióticos orales se consideran adecuados.	Inicialmente, 3 g de AMOXIL/AMOXAL / AMOXAL vía oral, 4 horas antes de la anestesia, seguidos por 3 g, vía oral (ó 1 g IV o IM, si no se tolera la dosis oral), administrados lo más pronto posible después de la operación.	Menores de 5 años: un cuarto de la dosis para adultos.	
	Pacientes bajo anestesia general: si los antibióticos orales no se consideran adecuados	1 g de AMOXIL/AMOXAL IV o IM, inmediatamente antes de la inducción; con 500 mg, vía oral, 6 horas después.	Se recomienda emplear AMOXIL/AMOXAL 500 mg en Tabletas Dispersables o AMOXIL/AMOXAL 750 mg en Sachets (Sobres) SF.	

<i>Intervenciones dentales:</i> para aquellos pacientes mandados al hospital, se recomienda: a) Los pacientes sometidos a terapia con penicilina en el mes anterior y que van a recibir anestesia general. b) Los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y que van a recibir anestesia general. c) Los pacientes que han padecido uno o más ataques de endocarditis.	Inicialmente: 1 g de <i>AMOXIL/AMOXALIV</i> o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la anestesia (si se administra) ó 15 minutos antes de la intervención dental. Seguidos por (6 horas después): 500 mg de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> vía oral.	Menores de 10 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véase Nota 2. Nota 3. La formulación <i>AMOXIL/AMOXAL</i> y la gentamicina no deben mezclarse en la misma jeringa. Nota 4. Favor de consultar la hoja de datos adecuada para conocer toda la información para prescribir de la gentamicina
TRASTORNO	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (INCLUYENDO PACIENTES DE EDAD AVANZADA)	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	NOTAS
<i>Cirugía o Instrumentación Genitourinaria.</i> Profilaxis en pacientes que no presentan alguna infección de las vías urinarias y van a someterse a cirugía o instrumentación genitourinaria bajo anestesia general. <i>Intervenciones Obstétricas y Ginecológicas, así como Gastrointestinales</i> Sólo se recomienda una profilaxis rutinaria en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	Inicialmente: 1 g de <i>AMOXIL/AMOXALIV</i> o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la inducción. Seguidos por (6 horas después): 500 mg de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> vía oral o IV o IM, de acuerdo con el estado clínico.	Menores de 10 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véanse Notas 2, 3 y 4 arriba.

Cirugía o Instrumentación de las Vías Respiratorias Superiores	Pacientes que no tienen prótesis valvulares cardíacas.	1 g de AMOXIL/AMOXALIV o IM, inmediatamente antes de la inducción; 500 mg de AMOXIL, IV o IM, 6 horas después.	Menores de 10 años: la mitad de la dosis para adultos. Menores de 5 años: un cuarto de la dosis para adultos.	Véase Nota 2, arriba. Nota 5. La segunda dosis de AMOXIL/AMOXAL puede administrarse vía oral, como AMOXIL/AMOXAL en Suspensión libre de sacarosa.
	Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	Inicialmente: 1 g de AMOXIL, IV o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la inducción; seguidos por (6 horas después) 500 mg de AMOXIL/AMOXALIV o IM.	Menores de 10 años: la dosis de AMOXIL/AMOXAL debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de AMOXIL/AMOXAL debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véanse Notas 2, 3, 4 y 5 arriba.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

Nuevas indicaciones:

Se debe usar Amoxil/Amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad.

Amoxil es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.

Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.

Otras infecciones incluyendo Borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme).

Infecciones cutáneas y de las partes blandas.

Infecciones biliares.

Infecciones en los huesos.

Infecciones pélvicas.

Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).

Septicemia.

Endocarditis.

Meningitis.

Peritonitis.

Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).

Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

Profilaxis de endocarditis: La formulación Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Nuevas Contraindicaciones:

La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Amoxil, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado este trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxil y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

Las suspensiones Amoxil contienen benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos.

Las suspensiones Amoxil pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las suspensiones Amoxil pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

Embarazo y Lactancia:

- Embarazo:

No se ha podido establecer el uso seguro de este medicamento durante el embarazo humano mediante estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas, a dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana; estos estudios no han revelado indicios de deterioro en la fertilidad ni de daño fetal ocasionados por la amoxicilina. Amoxil puede emplearse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales exceden los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- Lactancia:

Amoxil puede administrarse durante la lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización que se asocia con la excreción de cantidades muy reducidas de amoxicilina en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

Nuevos Efectos Adversos:

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$).

La mayoría de los efectos colaterales que se listan a continuación no son exclusivos de Amoxil, ya que pueden presentarse con el uso de otras penicilinas.

A menos que se indique otra cosa, la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos (EA's) se ha derivado de más de 30 años de comunicaciones posteriores a la comercialización.

Trastornos Gastrointestinales:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Comunes: Diarrea y náuseas.

No común: Vómito.

Muy raro: Colitis asociada con antibióticos, con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica.

Lengua pilosa negra.

Pigmentación dental superficial comunicada en niños. Es posible que una buena higiene bucal ayude a evitar una pigmentación dental, ya que generalmente puede retirarse con el cepillado (sólo para las formulaciones en suspensión)

Sobredosis:

Pueden evidenciarse efectos gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea, y síntomas de desequilibrio hidro-electrolítico que deben ser tratados sintomatológicamente.

Se ha observado cristaluria por amoxicilina, que en algunos casos conduce a insuficiencia renal.

La amoxicilina puede eliminarse de la circulación a través de hemodiálisis.

Propiedades Farmacológicas:

- Farmacodinamia

La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética del grupo de antibióticos betalactámicos. Posee un amplio espectro de actividad antibacteriana contra muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos, actuando a través de la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular. La amoxicilina es, sin embargo, susceptible de degradación por beta-lactamasas así que el espectro de actividad no incluye organismos que producen estas enzimas incluyendo estafilococos resistentes, y todas las cepas de Pseudomonas, Klebsiella y Enterobacter.

Es un rápido bactericida y posee el perfil de seguridad característico de una penicilina.

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.



Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a amoxicilina En los casos donde se ha demostrado la eficacia de amoxicilina en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*). † Susceptibilidad natural intermedia en ausencia de mecanismos adquiridos de resistencia.
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Bacillus anthracis Enterococcus faecalis* Estreptococo beta-hemolítico * Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Bordetella pertussis
Otros: Leptospira icterohaemorrhagiae Treponema pallidum

Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram negativos: Escherichia coli* Haemophilus influenzae* Helicobacter pylori* Proteus mirabilis* Salmonella spp. Shigella spp. Neisseria gonorrhoeae* Pasteurella spp. Vibrio cholerae
Aerobios gram positivos: Estafilococo coagulasa negativo * Corynebacterium spp. Staphylococcus aureus * Streptococcus pneumoniae* Estreptococo del grupo viridans *
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp.
Anaerobios gram negativos: Fusobacterium spp.
Otros: Borrelia burgdorferi
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus faecium†



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aerobios gram negativos:

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Anaerobios gram negativos:

Bacteroides spp. (muchas cepas de Bacteroides fragilis son resistentes).

Otros:

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

Farmacocinética:

La amoxicilina se absorbe óptimamente. Su administración oral de tres veces al día, produce niveles séricos elevados que no dependen del tiempo en que se consumen los alimentos. La amoxicilina proporciona un buen nivel de penetración en las secreciones bronquiales, así como altas concentraciones urinarias de antibiótico inalterado.

La amoxicilina no presenta un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas; aproximadamente un 18% del contenido total de fármaco en el plasma se fija a éstas. La amoxicilina se difunde fácilmente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, a excepción del encéfalo y el líquido cefalorraquídeo. Generalmente la inflamación aumenta la permeabilidad de las meninges a las penicilinas, lo cual podría aplicarse a la amoxicilina.

La principal vía de eliminación de la amoxicilina es la renal. Aproximadamente el 60 a 70% de amoxicilina se excreta en la orina, en forma inalterada, durante las primeras seis horas posteriores a la administración de una dosis estándar. La vida media de eliminación es de aproximadamente una hora.

La amoxicilina también se excreta parcialmente en la orina, como ácido peniciloico inactivo, en cantidades equivalentes a 10 a 25% de la dosis inicial. La administración concurrente de probenecid retrasa la excreción de amoxicilina.

Pequeñas cantidades del medicamento también se excretan con las heces y la bilis.

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión GDS27/IPI09**
- **Información para prescribir versión GDS27/IPI09 (9 de agosto de 2013)**

Nueva Dosificación:

Dosis y Administración

Adultos y niños de más de 40 kg Dosificación estándar en adultos: 250 mg, administrados 3 veces al día, aumentando la dosis a 500 mg 3 veces al día para tratar infecciones más severas.

Terapia a dosis elevadas (dosis oral máxima recomendada de 6 g al día, administrados en dosis divididas): Se recomienda una dosificación de 3g, administrados dos veces al día en aquellos casos que se considere adecuada, en el tratamiento de infecciones respiratorias severas o purulentas recurrentes.

Terapia de corto ciclo: Infección aguda simple de las vías urinarias: Dos dosis de 3 g, dejando un intervalo de 10 a 12 horas entre cada dosis. Abscesos dentales: Dos dosis de 3 g, dejando un intervalo de 8 horas entre cada dosis. Gonorrea: Dosis única de 3 g.

Erradicación de H. Pylori: Amoxicilina 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (P.Ej. omeprazol, lansoprazol) y otro antibiótico (P.Ej. claritromicina, metronidazol) durante 7 días.

Niños de menos de 40 Kg:

Dosificación estándar en niños: 125 mg, administrados 3 veces al día, aumentando la dosis a 250 mg 3 veces al día para tratar infecciones más severas.

Se recomienda emplear la formulación Amoxil en Suspensión Pediátrica en los niños menores de 6 meses de edad.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otitis media aguda: Se puede usar como tratamiento alternativo 750 mg dos veces al día durante 2 días.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

Adultos y niños con más de 40 kg de peso corporal:

Insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor que 30 mL/min): Sin cambios en la dosificación

Insuficiencia moderada (depuración de creatinina 10 a 30 mL/min): Máximo 500 mg dos veces al día

Insuficiencia severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min): Máximo 500 mg/día

Niños con menos de 40 kg de peso corporal:

Insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor que 30 mL/min): Sin cambios en la dosificación

Insuficiencia moderada (depuración de creatinina 10 a 30 mL/min): 15 mg/kg dos veces al día (máximo 500mg/dos veces al día)

Insuficiencia severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min): 15 mg/kg una vez al día (máximo 500mg)

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.



Profilaxis de endocarditis:

TRASTORNO		DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (INCLUYENDO PACIENTES DE EDAD AVANZADA)	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	NOTAS
Intervenciones dentales: Profilaxis de pacientes sujetos a extracción, raspado o cirugía, con inclusión de tejidos gingivales, y que no recibieron alguna penicilina en el mes anterior. (N.B. los pacientes con prótesis valvulares cardíacas deben ser mandados al hospital; véase más adelante).	Pacientes que no reciben anestesia general.	3 g de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> vía oral, 1 hora antes de la intervención. Se puede administrar una segunda dosis 6 horas después, si se considera necesario.	Menores de 10 años: la mitad de la dosis para adultos. Menores de 5 años: un cuarto de la dosis para adultos.	Nota 1. Si se aplica una profilaxis con <i>AMOXIL/AMOXAL</i> dos veces al mes, es improbable que surjan cepas de estreptococos resistentes. Se recomienda administrar antibióticos alternativos, en caso de requerir una profilaxis más frecuente, o si el paciente ha recibido un ciclo de tratamiento con alguna penicilina durante el mes anterior. Nota 2 Para minimizar el dolor ocasionado por la inyección, <i>AMOXIL/AMOXAL</i> puede administrarse en 2 inyecciones de 500 mg, disueltos en solución de lidocaína estéril al 1%.
	Pacientes bajo anestesia general: si los antibióticos orales se consideran adecuados.	Inicialmente, 3 g de <i>AMOXIL/AMOXAL / AMOXAL</i> vía oral, 4 horas antes de la anestesia, seguidos por 3 g, vía oral (ó 1 g IV o IM, si no se tolera la dosis oral), administrados lo más pronto posible después de la operación.	Se recomienda emplear <i>AMOXIL/AMOXAL</i> 500 mg en Tabletas Dispersables o <i>AMOXIL/AMOXAL</i> 750 mg en Sachets (Sobres) SF.	
	Pacientes bajo anestesia general: si los antibióticos orales no se consideran adecuados	1 g de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> IV o IM, inmediatamente antes de la inducción; con 500 mg, vía oral, 6 horas después.		

<i>Intervenciones dentales:</i> para aquellos pacientes mandados al hospital, se recomienda: a) Los pacientes sometidos a terapia con penicilina en el mes anterior y que van a recibir anestesia general. b) Los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y que van a recibir anestesia general. c) Los pacientes que han padecido uno o más ataques de endocarditis.	Inicialmente: 1 g de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> IV o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la anestesia (si se administra) ó 15 minutos antes de la intervención dental. Seguidos por (6 horas después): 500 mg de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> vía oral.	Menores de 10 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véase Nota 2. Nota 3. La formulación <i>AMOXIL/AMOXAL</i> y la gentamicina no deben mezclarse en la misma jeringa. Nota 4. Favor de consultar la hoja de datos adecuada para conocer toda la información para prescribir de la gentamicina
TRASTORNO	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (INCLUYENDO PACIENTES DE EDAD AVANZADA)	DOSIFICACIÓN EN NIÑOS	NOTAS
<i>Cirugía o Instrumentación Genitourinaria.</i> Profilaxis en pacientes que no presentan alguna infección de las vías urinarias y van a someterse a cirugía o instrumentación genitourinaria bajo anestesia general. <i>Intervenciones Obstétricas y Ginecológicas, así como Gastrointestinales</i> Sólo se recomienda una profilaxis rutinaria en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	Inicialmente: 1 g de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> IV o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la inducción. Seguidos por (6 horas después): 500 mg de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> vía oral o IV o IM, de acuerdo con el estado clínico.	Menores de 10 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de <i>AMOXIL/AMOXAL</i> debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véanse Notas 2, 3 y 4 arriba.

Cirugía o Instrumentación de las Vías Respiratorias Superiores	Pacientes que no tienen prótesis valvulares cardíacas.	1 g de AMOXIL/AMOXALIV o IM, inmediatamente antes de la inducción; 500 mg de AMOXIL, IV o IM, 6 horas después.	Menores de 10 años: la mitad de la dosis para adultos. Menores de 5 años: un cuarto de la dosis para adultos.	Véase Nota 2, arriba. Nota 5. La segunda dosis de AMOXIL/AMOXAL puede administrarse vía oral, como AMOXIL/AMOXAL en Suspensión libre de sacarosa.
	Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	Inicialmente: 1 g de AMOXIL, IV o IM, con 120 mg de gentamicina, IV o IM, inmediatamente antes de la inducción; seguidos por (6 horas después) 500 mg de AMOXIL/AMOXALIV o IM.	Menores de 10 años: la dosis de AMOXIL/AMOXAL debe ser la mitad de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg. Menores de 5 años: la dosis de AMOXIL/AMOXAL debe ser un cuarto de la dosis para adultos; la dosis de gentamicina debe consistir en 2 mg/kg.	Véanse Notas 2, 3, 4 y 5 arriba.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

Nuevas indicaciones:

Se debe usar Amoxil/Amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad.

Amoxil® es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.

Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.
Otras infecciones incluyendo Borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme).
Infecciones cutáneas y de las partes blandas.
Infecciones biliares.
Infecciones en los huesos.
Infecciones pélvicas.
Gonorrea (cepas no productoras de penicilinasa).
Septicemia.
Endocarditis.
Meningitis.
Peritonitis.
Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).
Erradicación de las cepas de *Helicobacter pylori* en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

Profilaxis de endocarditis: La formulación Amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Nuevas Contraindicaciones:

La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar la terapia con Amoxil®, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.
Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

penicilina. Es más probable que éstas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe descontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado éste trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en INR) en pacientes que reciben Amoxil® y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las suspensiones Amoxil[®] contienen benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos.

Las suspensiones Amoxil[®] pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Las suspensiones Amoxil[®] pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

Embarazo y Lactancia:

- Embarazo:

No se ha podido establecer el uso seguro de este medicamento durante el embarazo humano mediante estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas, a dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana; estos estudios no han revelado indicios de deterioro en la fertilidad ni de daño fetal ocasionados por la amoxicilina. Amoxil[®] puede emplearse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales exceden los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- Lactancia:

Amoxil[®] puede administrarse durante la lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización que se asocia con la excreción de cantidades muy reducidas de amoxicilina en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

Nuevos Efectos Adversos:

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$).

La mayoría de los efectos colaterales que se listan a continuación no son exclusivos de Amoxil[®], ya que pueden presentarse con el uso de otras penicilinas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

A menos que se indique otra cosa, la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos (EA's) se ha derivado de más de 30 años de comunicaciones posteriores a la comercialización.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea y náuseas.

No común: Vómito.

Muy raro: Colitis asociada con antibióticos, con inclusión de colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica.

Lengua pilosa negra.

Pigmentación dental superficial comunicada en niños. Es posible que una buena higiene bucal ayude a evitar una pigmentación dental, ya que generalmente puede retirarse con el cepillado (sólo para las formulaciones en suspensión)

Sobredosis:

Pueden evidenciarse efectos gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea, y síntomas de desequilibrio hidro-electrolítico que deben ser tratados sintomatológicamente.

Se ha observado cristaluria por amoxicilina, que en algunos casos conduce a insuficiencia renal.

La amoxicilina puede eliminarse de la circulación a través de hemodiálisis.

Propiedades Farmacológicas:

- Farmacodinamia

La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética del grupo de antibióticos betalactámicos. Posee un amplio espectro de actividad antibacteriana contra muchos microorganismos grampositivos y gramnegativos, actuando a través de la inhibición de la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular. La amoxicilina es, sin embargo, susceptible de degradación por beta-lactamasas así que el espectro de actividad no incluye organismos que producen estas enzimas incluyendo estafilococos resistentes, y todas las cepas de Pseudomonas, Klebsiella y Enterobacter.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Es un rápido bactericida y posee el perfil de seguridad característico de una penicilina.

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a amoxicilina En los casos donde se ha demostrado la eficacia de amoxicilina en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*). † Susceptibilidad natural intermedia en ausencia de mecanismos adquiridos de resistencia.
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Bacillus anthracis Enterococcus faecalis* Streptococo beta-hemolítico * Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Bordetella pertussis
Otros: Leptospira icterohaemorrhagiae Treponema pallidum

Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram negativos: Escherichia coli* Haemophilus influenzae* Helicobacter pylori* Proteus mirabilis* Salmonella spp. Shigella spp. Neisseria gonorrhoeae* Pasteurella spp. Vibrio cholerae
Aerobios gram positivos: Estafilococo coagulasa negativo * Corynebacterium spp. Staphylococcus aureus * Streptococcus pneumoniae* Streptococo del grupo viridans *
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Anaerobios gram negativos: Fusobacterium spp.
Otros: Borrelia burgdorferi
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus faecium†
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Enterobacter spp. Klebsiella spp. Pseudomonas spp.
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. (muchas cepas de Bacteroides fragilis son resistentes).
Otros: Chlamydia spp. Mycoplasma spp. Legionella spp.

Farmacocinética:

La amoxicilina se absorbe óptimamente. Su administración oral de tres veces al día, produce niveles séricos elevados que no dependen del tiempo en que se consumen los alimentos. La amoxicilina proporciona un buen nivel de penetración en las secreciones bronquiales, así como altas concentraciones urinarias de antibiótico inalterado.

La amoxicilina no presenta un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas; aproximadamente un 18% del contenido total de fármaco en el plasma se fija a éstas. La amoxicilina se difunde fácilmente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, a excepción del encéfalo y el líquido cefalorraquídeo. Generalmente la inflamación aumenta la permeabilidad de las meninges a las penicilinas, lo cual podría aplicarse a la amoxicilina.

La principal vía de eliminación de la amoxicilina es la renal. Aproximadamente el 60 a 70% de amoxicilina se excreta en la orina, en forma inalterada, durante las primeras seis horas posteriores a la administración de una dosis estándar. La vida media de eliminación es de aproximadamente una hora.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La amoxicilina también se excreta parcialmente en la orina, como ácido peniciloico inactivo, en cantidades equivalentes a 10 a 25% de la dosis inicial.

La administración concurrente de probenecid retrasa la excreción de amoxicilina.

Pequeñas cantidades del medicamento también se excretan con las heces y la bilis.

**3.1.9.6. SERETIDE 'OSP' INHALADOR 25/50 µg
SERETIDE 25/125 µg
SERETIDE OSP INHALADOR 25/250 µg**

Expediente : 19913256 / 19913254 / 19913258

Radicado : 2013140483

Fecha : 29/11/2013

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis contiene 25µg de Salmeterol Xinafoato + 50µg de Fluticasona Propionato

Cada dosis contiene 25µg de Salmeterol Xinafoato + 125µg de Fluticasona Propionato

Cada dosis contiene 25µg de Salmeterol Xinafoato + 250µg de Fluticasona Propionato

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Tratamiento regulatorio de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma del adulto y niños mayores de 4 años, cuando el uso de una asociación de broncodilatador y corticosteroide inhalado sea apropiado).

Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA):

Seretide está indicado en el tratamiento regular de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo el asma en niños y adultos, donde sea apropiado el uso de una combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado).

Acta No. 05 de 2014

Página 140 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Esto puede comprender:

Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticoesteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Seretide está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas o virales del tracto respiratorio. Seretide está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento de la EORVA normalmente debería seguir un programa escalonado y la respuesta de los pacientes debería ser monitoreada clínicamente y por medio de pruebas de la función pulmonar.

Seretide inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

Un uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticoesteroides. Además,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

donde la dosis actual de seretide no haya proporcionado un control adecuado de la EORVA, el paciente debe ser examinado por un médico.

Para los pacientes con asma o EPOC se deberían considerar el tratamiento con corticoesteroides adicionales y la administración de antibióticos si una exacerbación está asociada con la infección.

El tratamiento con seretide no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada a la descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamientos con seretide, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticoesteroides, seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos de la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administra a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con Seretide es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticoesteroides orales. Entre los posibles





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

efectos sistémicos figuran Síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con EORVA es importante que la dosis del corticoesteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se deben considerar el tratamiento apropiado con corticoesteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticoesteroide inhalado. Algunos individuos pueden exhibir mayor susceptibilidad a los efectos del corticoesteroide inhalado que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés. En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando prescriba Seretide a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso de postcomercialización, ha habido reportes de interacción farmaco-farmaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir produciendo efectos sistémicos del corticoesteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticoesteroide.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afroamericanos bajo terapia con serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante con ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p. Ej ketoconazol) con serevent.

Embarazo y lactancia: La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé.

No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia en humanos.

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

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto versión GDS31/IPI15 de fecha 25 de Abril de 2013.
- Información para prescribir GDS31/IPI15 de fecha 25 de Abril de 2013.

Nueva dosificación:

Acta No. 05 de 2014

Página 144 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Posología y administración:

Seretide Inhalador es solamente para inhalación.

Se debe concientizar a los pacientes de que Seretide Inhalador debe ser usado con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un doctor, de modo que la potencia de Seretide que estén recibiendo siga siendo la óptima, y que sólo se cambie de acuerdo con el asesoramiento del doctor.

ASMA:

La dosis debe ser ajustada a la más baja con la que se mantenga el control eficaz de los síntomas. Donde el control de los síntomas se mantenga con Seretide dos veces al día, el ajuste a la mínima dosis eficaz podría incluir la administración de Seretide una vez al día.

Se les debe administrar a los pacientes la potencia de Seretide que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide con una dosis del corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma. Para los pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma.

Dosis recomendada:

Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Acta No. 05 de 2014

Página 145 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Niños de 4 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos disponibles acerca del uso de Seretide en niños menores de 4 años de edad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Para los pacientes adultos la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día. Se ha demostrado que Seretide Accuhaler/Diskus reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con deterioro renal o hepático.

Nuevas indicaciones:

- Asma (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):

Seretide está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas).

Esto puede comprender:

Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Seretide está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Seretide Inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de Seretide no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con Seretide no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con Seretide, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis





superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con Seretide es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En muy raras ocasiones, han habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba Seretide a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, han habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitations subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Embarazo y lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé.

No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia humanos.

Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con los fármacos individuales o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores beta2-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han demostrado potencial alguno de toxicidad genética.

Las concentraciones de salmeterol y propionato de fluticasona en el plasma consecutivas a la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto es confirmado por estudios en animales lactantes, en los que se midieron bajas concentraciones de los fármacos en la leche. No hay datos disponibles sobre la leche materna humana.

Nuevas Reacciones Adversas:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano/sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ ay $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ ay $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ ay

Acta No. 05 de 2014

Página 150 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



<1/1000) y muy raras (<1/10,000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones:

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.

Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Poco comunes: Cataratas

Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco comunes: Hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.

Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Temblor.

Trastornos Cardiacos:

Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.

Raros: Arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Comunes: Ronquera/disfonia.

Poco comunes: Irritación de garganta.

Acta No. 05 de 2014

Página 151 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





Trastornos de piel y tejido subcutáneos:
Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:
Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Datos Post-mercadeo:

Trastornos del sistema inmunológico:
Reacciones por hipersensibilidad como:
Raras: Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.

Trastornos endocrinos:
Posibles efectos sistémicos incluyen:
Raros: Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Raros: Bronco-espasmo paradójico.

Sobredosis:

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con Seretide, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los síntomas esperados y los signos de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta2-adrenérgica excesiva, incluyendo temblor fino, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipokalemia.

No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas puede resultar en supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días.

Si se continúa la administración de dosis de Seretide más altas que las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se presente supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual se ha presentado principalmente en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad.

Datos de seguridad preclínica:

El xinafoato de salmeterol y el propionato de fluticasona han sido evaluados extensamente en pruebas de toxicidad en animales. Sólo se presentaron toxicidades significativas con las dosis más altas que las recomendadas para uso humano y fueron las previstas para un agonista potente de los receptores adrenérgicos beta2 y un glucocorticosteroide.

En los estudios a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo tumores benignos del músculo liso del mesovario de ratas y el útero de ratones hembra.

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente un riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona en dosis altas produjo algunas interacciones cardiovasculares. En ratas, la miocarditis auricular leve y la arteritis coronaria focal fueron efectos transitorios que remitieron con la continuación regular de la administración. En perros, los incrementos de la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la

Acta No. 05 de 2014

Página 153 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

coadministración de ambos fármacos comparados con la administración de salmeterol solamente. En los estudios en humanos no se han observado efectos cardíacos adversos serios clínicamente relevantes.

La coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con las dos clases de fármacos en los animales.

Se ha demostrado que el propelente HFA134a, que no es un clorofluorocarbonado (CFC), no tiene efectos tóxicos en concentraciones de vapor muy altas, muy por encima de las que probablemente sean experimentadas por los pacientes, en una amplia variedad de especies animales expuestas diariamente durante periodos de dos años.

Instrucciones de uso/manejo:

Como probar su inhalador:

Antes de usarlo por primera vez o si su inhalador no ha sido utilizado durante una semana o más, quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la misma, agite bien el inhalador y dispárelo dos veces en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto versión GDS31/IP15 de fecha 25 de Abril de 2013.**
- **Información para prescribir GDS31/IP15 de fecha 25 de Abril de 2013.**

Nueva dosificación: Posología y administración:

Seretide® Inhalador es solamente para inhalación.

Se debe concientizar a los pacientes de que Seretide® Inhalador debe ser usado con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos.

Acta No. 05 de 2014

Página 154 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un doctor, de modo que la potencia de Seretide[®] que estén recibiendo siga siendo la óptima, y que sólo se cambie de acuerdo con el asesoramiento del doctor.

ASMA:

La dosis debe ser ajustada a la más baja con la que se mantenga el control eficaz de los síntomas. Donde el control de los síntomas se mantenga con Seretide[®] dos veces al día, el ajuste a la mínima dosis eficaz podría incluir la administración de Seretide[®] una vez al día.

Se les debe administrar a los pacientes la potencia de Seretide[®] que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide[®] con una dosis del corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma. Para los pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide[®] podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma.

Dosis recomendada:

Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día;

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Niños de 4 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos disponibles acerca del uso de Seretide en niños menores de 4 años de edad.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Para los pacientes adultos la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día. Se ha demostrado que Seretide Accuhaler/Diskus reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con deterioro renal o hepático.

Nuevas indicaciones:

- **Asma (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):**

Seretide[®] está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas).

Esto puede comprender:

Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):**

Seretide[®] está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Seretide[®] Inhalador no es para el alivio de los síntomas agudos, para el cual se requiere un broncodilatador de acción rápida y de corta duración (por ejemplo, salbutamol). Se les debe recomendar a los pacientes que siempre tengan a la mano su medicación de rescate.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El uso creciente de broncodilatadores de corta acción para aliviar los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma representa un riesgo potencial para la vida y el paciente debe ser examinado por un médico. Se debería considerar el incremento de la terapia con corticosteroides. Además, donde la dosis actual de Seretide[®] no haya proporcionado un control adecuado del asma, el paciente debe ser examinado por un médico.

El tratamiento con Seretide[®] no debe ser interrumpido bruscamente en los pacientes con asma, debido al riesgo de exacerbación; el tratamiento debe ser disminuido en forma gradual bajo la supervisión de un médico. Para los pacientes con EPOC, la interrupción del tratamiento puede estar asociada con descompensación sintomática y debe ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con Seretide[®], se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Igual que con toda la medicación inhalada que contiene corticosteroides, Seretide[®] debe administrarse con precaución a los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente.

Seretide[®] debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Seretide[®] debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas. Por lo tanto, Seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente en dosis altas prescritas durante periodos prolongados, pueden presentarse efectos sistémicos; con Seretide® es mucho menos probable que se presenten estos efectos en comparación con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos figuran el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retardo del crecimiento en niños y adolescentes, decremento de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, para los pacientes con asma es importante que la dosis del corticosteroide inhalado sea ajustada a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz.

La posibilidad del deterioro de la respuesta adrenal siempre debe tenerse presente en las situaciones de urgencia y electivas con probabilidad de producir estrés, y se debe considerar el tratamiento apropiado con corticosteroides.

Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamiento prolongado con un corticosteroide inhalado.

Debido a la posibilidad de deterioro de la respuesta adrenal, los pacientes que sean cambiados del tratamiento con esteroides orales al tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deberían ser tratados con especial cuidado, y su función corticosuprarrenal debería ser monitoreada regularmente.

Después de la instauración del propionato de fluticasona inhalado, la discontinuación del tratamiento sistémico debe ser gradual y se les debe recomendar a los pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia sobre esteroides que indique la posible necesidad de tratamiento adicional en periodos de estrés.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En muy raras ocasiones, ha habido reportes de incrementos de las concentraciones sanguíneas de glucosa y esto debería ser considerado cuando se prescriba Seretide® a pacientes con historia de diabetes mellitus.

Durante el uso postcomercialización, ha habido reportes de interacciones fármaco-fármaco clínicamente significativas en pacientes que recibían propionato de fluticasona y ritonavir, produciendo efectos sistémicos del corticosteroide tales como el síndrome de Cushing y supresión adrenal. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea más importante que el riesgo de los efectos secundarios sistémicos del corticosteroide.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Embarazo y lactancia:

La administración de fármacos durante el embarazo y la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el feto o bebé.

No hay suficiente experiencia con el uso de xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona en el embarazo y la lactancia humanos.

Los estudios de toxicidad reproductiva en animales, ya sea con los fármacos individuales o en combinación, revelaron los efectos fetales previstos con los niveles sistémicos excesivos de exposición a un potente agonista de los receptores beta2-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

La amplia experiencia clínica con medicamentos de esta clase no ha revelado evidencia de que estos efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de salmeterol o el propionato de fluticasona han demostrado potencial alguno de toxicidad genética.

Las concentraciones de salmeterol y propionato de fluticasona en el plasma consecutivas a la inhalación de dosis terapéuticas son muy bajas y, por lo tanto, es probable que las concentraciones en la leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto es confirmado por estudios en animales lactantes, en los que se midieron bajas concentraciones de los fármacos en la leche. No hay datos disponibles sobre la leche materna humana.

Nuevas Reacciones Adversas:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano/sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ ay $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ ay $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ ay $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones:

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.

Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Poco comunes: Cataratas

Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco comunes: Hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.

Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Temblor.

Trastornos Cardiacos:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.

Raros: Arritmias cardíacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Comunes: Ronquera/disfonia.

Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:

Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Datos Post-mercadeo:

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones por hipersensibilidad como:

Raras: Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Raros: Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Raros: Bronco-espasmo paradójico.

Sobredosis:

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con Seretide, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los síntomas esperados y los signos de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta2-adrenérgica excesiva, incluyendo temblor fino, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipokalemia.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas puede resultar en supresión temporal del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Esto generalmente no requiere ninguna acción de urgencia, pues la función adrenal normal típicamente se restablece en cuestión de días.

Si se continúa la administración de dosis de Seretide más altas que las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se presente supresión corticosuprarrenal significativa. En muy raras ocasiones ha habido reportes de crisis adrenal aguda, la cual se ha presentado principalmente en niños expuestos a dosis más altas que las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas han figurado hipoglucemia asociada con deterioro del estado de conciencia y/o convulsiones. Entre las situaciones que posiblemente podrían desencadenar la crisis adrenal aguda figuran la exposición a traumatismo, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide[®] más altas que las aprobadas. Es importante revisar la terapia regularmente y ajustar la dosis a la más baja aprobada con la que se mantenga el control eficaz de la enfermedad.

Datos de seguridad preclínica:

El xinafoato de salmeterol y el propionato de fluticasona han sido evaluados extensamente en pruebas de toxicidad en animales. Sólo se presentaron toxicidades significativas con las dosis más altas que las recomendadas para uso humano y fueron las previstas para un agonista potente de los receptores adrenérgicos beta2 y un glucocorticosteroide.

En los estudios a largo plazo, el xinafoato de salmeterol indujo tumores benignos del músculo liso del mesovario de ratas y el útero de ratones hembra.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores inducidos farmacológicamente. No se considera que el salmeterol represente un riesgo oncogénico significativo para el hombre.

La coadministración de salmeterol y propionato de fluticasona en dosis altas produjo algunas interacciones cardiovasculares. En ratas, la miocarditis auricular leve y la arteritis coronaria focal fueron efectos transitorios que remitieron con la continuación regular de la administración. En perros, los incrementos de la frecuencia cardíaca fueron mayores después de la coadministración de ambos fármacos comparados con la administración de salmeterol solamente. En los estudios en humanos no se han observado efectos cardíacos adversos serios clínicamente relevantes.

La coadministración no modificó otras toxicidades relacionadas con las dos clases de fármacos en los animales.

Se ha demostrado que el propelente HFA134a, que no es un clorofluorocarbonado (CFC), no tiene efectos tóxicos en concentraciones de vapor muy altas, muy por encima de las que probablemente sean experimentadas por los pacientes, en una amplia variedad de especies animales expuestas diariamente durante periodos de dos años.

Instrucciones de uso/manejo:

Como probar su inhalador:

Antes de usarlo por primera vez o si su inhalador no ha sido utilizado durante una semana o más, quite la cubierta de la boquilla oprimiendo suavemente los lados de la misma, agite bien el inhalador y dispárelo dos veces en el aire para asegurarse que esté funcionando bien.

3.1.9.6. EMULSION DE SCOTT SABORES TRADICIONAL, FRUTA, CEREZA Y NARANJA

Expediente : 20003504
Radicado : 2013151048
Fecha : 18/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2014

Página 164 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Aceite de hígado de bacalao USP, vitamina A palmitato/vitamina D que aportan vitamina A 26625,0 UI, vitamina D 2662,50000 UI 100 mL de emulsión

Forma farmacéutica: Emulsión oral

Indicaciones: Deficiencias de vitaminas A y D.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Las vitaminas A y D pueden producir acumulación y manifestaciones tóxicas.

Advertencia: Embarazo únicamente por recomendación médica, de acuerdo a lo expuesto en la parte considerativa de la presente resolución.

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

- Modificación de Dosificación y Grupo etario.
- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.
- Textos para incluir en los empaques o generar un inserto o para comunicar al consumidor: Versión 06 (Diciembre de 2013) GDS V1.0
- Información para prescribir actualizada Versión 06 (Diciembre de 2013) GDS V1.0

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

Se administra por vía oral.

No exceder la dosis máxima recomendada.

Niños mayores de 3 años: 1 cucharadita (5 mL) diaria

Adultos: 1 cucharada (15 mL) diaria

Administrar únicamente a niños mayores de 3 años.

Nuevas Contraindicaciones:

No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

Acta No. 05 de 2014

Página 165 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

- **Modificación de Dosificación y Grupo etario.**
- **Modificación de Contraindicaciones y advertencias.**
- **Textos para incluir en los empaques o generar un inserto o para comunicar al consumidor: Versión 06 (Diciembre de 2013) GDS V1.0**
- **Información para prescribir actualizada Versión 06 (Diciembre de 2013) GDS V1.0**

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración:

Se administra por vía oral.

No exceder la dosis máxima recomendada.

Niños mayores de 3 años: 1 cucharadita (5 mL) diaria

Adultos: 1 cucharada (15 mL) diaria

Administrar únicamente a niños mayores de 3 años.

Nuevas Contraindicaciones:

No use si usted es alérgico al aceite de hígado de bacalao u otro ingrediente del producto.

Nuevas Precauciones y Advertencias:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No exceder la dosis recomendada. En caso de que se presente esta situación, consulte a su médico.

No use si usted tiene alergia al pescado

Consulte al médico antes del uso del producto si tiene problemas de hígado o riñón

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

3.1.9.7. PRIVIGEN® 10% (20 g/200 mL)

Expediente : 20014501

Radicado : 2014005267

Fecha : 2014/01/21

Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Cada 200 mL de solución inyectable contiene 20 g de proteína humana (Inmunoglobulina G (IGG) >98%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de

Acta No. 05 de 2014

Página 167 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de la Dosificación y el Inserto versión noviembre de 2012, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Dosificación solicitada: Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, únicamente en lo referente al tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, quedando así:

Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión noviembre de 2012 para el producto de la referencia

3.1.9.8. PRIVIGEN® 10% (10 g/100 mL)

Expediente : 20014500
Radicado : 2014005264
Fecha : 2014/01/21
Interesado : CSL Behring A.G.

Composición: Cada 100mL de solución inyectable contiene proteína humana (Inmunoglobulina G (IGG) >98%) 10 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes

Acta No. 05 de 2014

Página 168 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré. Síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación en la Dosificación y el inserto versión Noviembre 2012, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Dosificación solicitada: Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, únicamente en lo referente al tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, quedando así:

Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión noviembre de 2012 para el producto de la referencia

3.1.9.9. PRIVIGEN® 10% (2.5 g/25 mL)

Expediente : 20014505
Radicado : 2014005262
Fecha : 2014/01/21
Interesado : CSL Behring A.G.

Acta No. 05 de 2014

Página 169 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada frasco ampolla de 25 mL contiene (Proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina G (IGG). Distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67.8%, IGG2 28.7%, IGG3 2.3%, IGG4 1.2% El contenido máximo de IGA es de 0.625 MG.) 2.50 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable. Síndrome de Wiskott-Aldrich mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes o niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de Dosificación y el inserto versión Noviembre de 2012, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Dosificación solicitada: Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, únicamente en lo referente al tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, quedando así:

Acta No. 05 de 2014

Página 170 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión noviembre de 2012 para el producto de la referencia

3.1.9.10. PRIVIGEN 10% (5g/50 mL)

Expediente : 20014504
Radicado : 2014005266
Fecha : 2014/01/21
Interesado : CSL Behring AG

Composición: Cada frasco vial contiene 5 g de proteína humana (Inmunoglobulina G (IGG) >98%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes. Inmunomodulación. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas. Síndrome de Guillain-Barré. Síndrome de Kawasaki. Alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Acta No. 05 de 2014

Página 171 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de Dosificación y el inserto versión Noviembre de 2012, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Dosificación solicitada: Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, únicamente en lo referente al tratamiento del Síndrome de Guillain-Barré, quedando así:

Para tratamiento de síndrome de Guillain-Barré 0.4 g/ Kg de peso corporal/ día durante 5 días.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión noviembre de 2012 para el producto de la referencia

**3.1.9.11. GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE
CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18**

Expediente : 19972109
Radicado : 2013152651
Fecha : 2013/09/12
Fecha C.R. : 2014/01/21
Interesado : Merck & Co. Inc.

Composición: Cada 0.5 mL contiene:

Proteína L1 VPH TIPO 6 20 µg, Proteína LI VPH TIPO 11 40 µg, Proteína LI VPH TIPO 16 40 µg, Proteína LI VPH TIPO 18 20 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (VPH). Gardasil está indicado para prevenir las

Acta No. 05 de 2014

Página 172 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

siguientes enfermedades: Cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18, verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (AIS), neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1, neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3, neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3, NIV grado 1 y niva grado 1, neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna: Cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18, verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de gardasil no deben recibir más dosis de gardasil.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación a la dosificación del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, en el sentido de que la nueva posología incluye un esquema de 2 dosis (0, 6 meses ó 0, 12 meses) en individuos de 9 hasta 13 años de edad. Adicionalmente se solicita conceptuar sobre la información para prescribir e inserto versión 11-2013, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Dosificación solicitada:

GARDASIL se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5-mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Acta No. 05 de 2014

Página 173 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año. Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

El uso de Gardasil debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de Gardasil completen el curso de la vacunación con Gardasil. La necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido establecida.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Nueva Dosificación:

Gardasil® se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida.

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis.

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis.

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El uso de Gardasil® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de Gardasil® completen el curso de la vacunación con Gardasil®. La necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido establecida.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir e inserto versión 11-2013, para el producto de la referencia.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. ELTROXIN® TABLETAS

Expediente : 46916
Radicado : 2013006742
Fecha : 25/06/2013
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene levotiroxina sódica 100 µg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Deficiencias de tiroideas.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o hipertensión, en ancianos en pacientes diabéticos o que estén recibiendo anticoagulantes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al concepto emitido en el Acta No. 13 de 2013, numeral 3.2.12, en el sentido de adjuntar los perfiles de disolución comparativos realizados en medio neutro y básico, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los perfiles de disolución comparativos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

Acta No. 05 de 2014

Página 175 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.2.2. QUETIAPINA

Expediente : 20067902
Radicado : 2013115303
Fecha : 09/11/2013
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Pharmathen S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de quetiapina.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de quetiapina.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de quetiapina.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 300 mg de quetiapina.
Cada tableta de liberación prolongada contiene 4000 mg de quetiapina.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de: Esquizofrenia trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación de los estudios farmacocinéticos para los productos y concentraciones de la referencia.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 176 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

3.2.3. AMLODIPINA DENK 10 mg

Expediente : 20051705

Radicado : 2013033632

Fecha : 2013/11/04

Interesado : Grupo de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada comprimido contiene mesilato de amlodipino monohidrato 12,79 mg equivalente a amlodipino 10 mg.

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión esencial. Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vasoespática.

Contraindicaciones: El uso de amlodipino 10 mg está prohibido en pacientes que padecen: Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento. Choque cardiovascular. Estenosis valvular aórtica grave. Angina de pecho inestable. Infarto de miocardio agudo (en las últimas 4 semanas). Disfunción hepática grave.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclaración relacionada con el concepto emitido en el Acta No. 36 del 16, 17 y 18 de julio de 2013, numeral 3.2.10, para el producto de la siguiente forma como se expresa en el acta: "Amlodipina Denk 10 mg .Composición: 1 comprimido contiene 12,79 mg de mesilato de amlodipina monohidrato, equivalente a 10 mg de amlodipina, Forma farmacéutica: Comprimido; por cuanto el acta contiene:" El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia: • Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica. • Estudios de equivalencia"; Por otra parte el código tarifario corresponde al 4049 para Evaluación Farmacológica; además en la evaluación Farmacéutica del producto, mediante el auto No. 2013000540 numerales 1, 2, 7 y 8 fue solicitado al interesado la Evaluación

Acta No. 05 de 2014

Página 177 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Farmacológica. (Copia de auto No. 2013000540: Se informa al interesado que una vez revisado el expediente y para continuar con el trámite solicitado debe cumplir con el siguiente requerimiento:

1. Evaluación Farmacológica: Conforme a la norma farmacológica 7.1.0.0.N10, la sal aprobada es amlodipino besilato, por lo tanto deberá indicar en que acta, numeral y fecha fue aprobada la información farmacológica para la molécula amlodipino mesilato monohidrato, en la forma farmacéutica y dosis que esta solicitando. En caso de no estar aprobada recuerde que la evaluación de la información farmacológica es potestativa de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y por lo tanto deberá radicar la solicitud de la evaluación farmacológica con el respectivo pago, solicitando: inclusión en normas farmacológicas, aprobación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias, posología, instrucciones de uso, condición de venta, vía de administración e inserto para el producto de la referencia.

2-Perfiles de Concentración Plasmática: Si requiere algún concepto sobre los estudios de concentración plasmática que presenta en los folio 28-55 debe solicitar concepto de Comisión Revisora, solo se podrá tener algún pronunciamiento al respecto hasta que se tenga la correspondiente acta de aceptación. (...).

7-Indicaciones: Deberá solicitar la aprobación ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de las indicaciones mencionadas en el folio 149: "Tratamiento de hipertensión esencial. Angina de pecho crónica estable (angina de refuerzo) y angina de pecho vasoespástica".

8-Contraindicaciones y Advertencias: Deberá solicitar la aprobación de las contraindicaciones y advertencias allegadas en los folios 150-151 "Contraindicaciones: está prohibido en pacientes que padecen: hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento; choque cardiovascular; estenosis valvular aórtica grave, angina de pecho inestable; infarto miocárdico agudo (en las últimas 4 semanas); disfunción hepática grave; embarazo y lactancia; niños y adolescentes. Advertencias: debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis. (...).

Teniendo en cuenta lo anterior y que en el Concepto en el Acta 36 de 2013 numeral 3.2.10 : "Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada

Acta No. 05 de 2014

Página 178 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción y continuar con el proceso de registro sanitario para el producto de la referencia”, no se incluyó el concepto correspondiente a la Evaluación farmacológica con cada uno de los ítem pertinentes, muy comedidamente solicito hacer aclaración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.2.10., en el sentido de recomendar aprobar el producto de la referencia y su inclusión en Normas Farmacológicas, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 12,79 mg de mesilato de amlodipina monohidrato, equivalente a 10 mg de amlodipina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión esencial.

Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y angina de pecho vaso espástica.

Contraindicaciones: El uso de Amlodipina Denk 10 mg está prohibido en pacientes que padecen:

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a la amlodipina o a cualquier otro ingrediente de este medicamento.

Precauciones: Amlodipina Denk 10 mg debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave que requiere diálisis, debido a que este medicamento no es dializable por su alto grado de unión a proteínas en plasma.

Advertencias: Niños y adolescentes

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipina Denk 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El tratamiento con este fármaco requiere controles médicos regulares.

Diferentes reacciones en individuos pueden alterar la reactividad hasta tal grado que podría verse alterada la capacidad para conducir vehículos, operar maquinaria o trabajar sin sujeción segura. Esto aplica, sobre todo, al comienzo del tratamiento, en caso de aumento de dosis, cambio de medicación al igual que en combinación con la toma de alcohol.

Dosificación y Grupo Etario: Salvo otra prescripción médica, la dosis usual es:

En Hipertensión:

La dosis usual diaria son 5 mg de amlodipina una vez al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipina.

Trastornos de la circulación de las arterias coronarias (angina de pecho crónica estable, angina de esfuerzo, angina de pecho vaso espástica)

Los adultos deben ingerir 5 mg de amlodipina una vez al día. Si fuera necesario, el médico puede elevar la dosis a 10 mg de amlodipina al día. No debe excederse la dosis máxima diaria de 10 mg de amlodipina.

Dosis máxima diaria:

Los estudios de investigación que se han realizado hasta el momento han mostrado que el incremento de la dosis a más de 10 mg de amlodipina no lleva a una mejoría en el efecto terapéutico. Es más, en dosis de 15-20 mg de amlodipina al día, las incidencias de efectos secundarios con los que debe contarse son absolutamente inaceptables.

Pacientes de edad avanzada:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de amlodipina es similar en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En los pacientes ancianos, la eliminación de la amlodipina tiende a disminuir, lo que resulta en incrementos en el área bajo la curva (ABC) y en la vida media de eliminación. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el ABC y la vida media de eliminación correspondían a lo esperado en el grupo respectivo de edad. La amlodipina usada en dosis similares en pacientes de edad avanzada o pacientes jóvenes, es igualmente bien tolerada. De aquí que se recomienden los regímenes de dosificación normales en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Debido a que la información disponible acerca del uso de este medicamento en niños y adolescentes es limitada, el uso de amlodipina no está permitido para este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia:

No se dispone de información adecuada acerca del uso de este medicamento durante el embarazo. Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos. No debe tomarse amlodipina durante el embarazo, a no ser que el beneficio terapéutico supere claramente los posibles riesgos del tratamiento.

Mientras estén bajo tratamiento con Amlodipina Denk 10 mg, las mujeres no deben dar el pecho debido a que no se sabe con exactitud si el ingrediente activo pasa a la leche materna.

Forma de administración:

Amlodipina Denk 10 mg debe tragarse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso de agua) con o entre las comidas. Será el médico tratante quien decidirá sobre la duración del tratamiento.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Deben observarse las siguientes interacciones entre este medicamento y otras especialidades farmacéuticas:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El efecto hipotensivo de Amlodipina Denk 10 mg puede verse potenciado por otros antihipertensivos o antidepresivos tricíclicos. La coadministración de nitratos puede aumentar el efecto sobre la tensión sanguínea y el pulso.

Aquellos pacientes que reciben Amlodipina Denk 10 mg junto con un beta bloqueador deben ser monitoreados estrictamente, debido a que puede potenciarse el efecto antihipertensivo.

Se sabe que una insuficiencia cardíaca puede deteriorar al estar uno sometido a tratamiento con beta bloqueadores. Estudios clínicos no demostraron ningún deterioro en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo) bajo tratamiento con Amlodipina Denk 10 mg. Sin embargo, debe tenerse especial precaución en pacientes con función cardíaca reducida a los cuales se les administra Amlodipina Denk 10 mg y beta bloqueadores concomitantemente.

Ciertos fármacos del grupo de los antagonistas del calcio pueden potenciar el efecto de activación muscular (efecto inotrópico negativo) de medicamentos usados en el tratamiento de arritmias, tales como amiodarona y quinidina. Debido a que la información disponible acerca del uso de Amlodipina Denk 10 mg es limitada en este momento, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Efectos Adversos:

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático: Muy raro: Leucopenia, trombocitopenia.

Alteraciones del sistema inmunológico: Muy raro: Reacciones alérgicas

Alteraciones metabólicas y nutricionales: Muy raro: hiperglicemia

Alteraciones psicológicas. Poco común: Insomnio, cambios en el estado de ánimo

Trastornos del sistema nervioso: Común somnolencia, mareo, dolores de cabeza (particularmente al comienzo del tratamiento)

Poco común: tremor, alteraciones del gusto, síncope, hipoestesia, parestesia





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy raro: tensión muscular incrementadas neuropatía periférica
Problemas Oftálmicos: Poco común (no siempre se ha podido determinar una relación causal).
Enfermedad funcional de oído u oído interior: Poco común tinnitus (zumbido en el oído).

Trastornos cardiacos: Común: Taquicardia, palpitaciones. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse episodios de angina de pecho y en pacientes que sufren de angina de pecho la amlodipina puede incrementar la frecuencia, duración y gravedad de estos episodios.
Muy raro: infarto miocardio. Al igual que con otros derivados de dihidropiridinas más antiguos, se han reportado muy raros casos de arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación arterial). Sin embargo, estos no pudieron ser distinguidos del transcurso natural de la enfermedad subyacente.

Trastornos vasculares: Común: Enrojecimiento con sensación de calor, particularmente en la cara (eritema, eritromelalgia)
Poco común: Tensión arterial baja (hipotensión)
Muy raro: Vasculitis

Disfunción respiratoria: Poco común: Disnea, rinitis; Muy raro: Tos

Trastornos gastrointestinales:
Común: Dolor de barriga, náuseas
Poco común: Vómito, sensación de saciedad, diarrea, indigestión, sequedad de la boca.
Muy raro: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival

Disfunción del hígado o de la vesícula biliar
Muy raro: Hepatitis, aumento de transaminasas asociado con ictero en caso de colestasis intrahepática. Requiere hospitalización debido a la gravedad de las alteraciones hepáticas (la relación causal no es definitiva)

Alteraciones de la piel y de la hipodermis:
Poco común: Alopecia, purpura, decoloración de la piel, respiración aumentada, prurito, exantema
Muy raro: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Alteraciones de la piel y del tejido conectivo:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poco común: Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de espalda

Disfunción renal y del tracto urinario inferior:

Poco común: Alteraciones de la micturición, nicturia, más frecuentes ganas urgentes de orinar

Trastornos de los Órganos reproductivos y del pecho:

Trastornos generales:

Común: Edema periférico, cansancio

Poco común: Dolor de pecho que, sin embargo, no puede ser distinguido del transcurso natural de la enfermedad subyacente. Sensación de debilidad, dolor, malestar, aumento y pérdida de peso.

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Norma Farmacológica: 7.1.0.0.N10.

**3.2.5. CICLOSPORINA 25 mg
 CICLOSPORINA 50 mg
 CICLOSPORINA 100 mg**

Expediente : 20070206

Radicado : 2013139418

Fecha : 28/11/2013

Interesado : Advancescientific de Colombia Ltda.

Fabricante : Germed Farmaceutical Ltda.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 25 mg

Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 50 mg

Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Inmunosupresor indicado en el trasplante de órganos sólidos; prevención del rechazo del injerto de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, combinado de corazón y pulmón o páncreas, trasplante de médula ósea y en enfermedades autoinmunes como la Uveítis endógena y el síndrome nefrótico, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica.

Acta No. 05 de 2014

Página 184 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Este producto no es indicado en casos de hipersensibilidad conocida a la ciclosporina o a alguno de los componentes de la formulación.

Advertencias: La ciclosporina no es teratogénico en animales. Sin embargo la experiencia con ciclosporina para micro emulsión en mujeres embarazadas es limitada. La ciclosporina se excreta en la leche materna, las madres que reciben este medicamento no deben amamantar. Será necesaria una estricta monitorización de los parámetros adecuada para evaluar la función renal y hepática, pacientes utilizando este medicamento deben evitar una dieta rica en potasio y no deben ser tratados con medicamentos que contengan potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son generalmente dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis, los efectos adversos más comunes son hipertriosis, temblor, trastornos de la función renal, hipertensión, trastornos hepáticos, fatiga, hipertrofia gingival, trastornos gastrointestinales y sensación de ardor en las manos y pies (durante la primera semana de tratamiento).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia realizados al producto ciclosporina cuyo principio activo es ciclosporina de 25, 50 y 100 mg vs el producto innovador y de referencia Neoral® de Novartis A.G.

Adicionalmente solicita la aprobación del inserto versión 01 de 2013 para el producto de la referencia.

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

- **Certificar que el fabricante del producto con el cual se realizaron los estudios farmacocinéticos, es el mismo del producto que se pretende comercializar, ya que en la documentación presentada se hace referencia a Anapharm y Germed Farmaceutica Ltda.**
- **Allegar la información de los perfiles comparativos para las concentraciones de 50 mg y 25 mg**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Allegar la validación de la metodología analítica usada en el estudio farmacocinético ya que solo se evidencia información de la fase clínica.

La Sala solicita al interesado allegar la información en un archivo pdf sin protecciones con el fin de poder hacer búsqueda por palabra.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01 de 2013, para el producto de la referencia

3.2.6. DESVENLAFAXINA

Expediente : 20071330
Radicado : 2013149753
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Desvenlafaxina

Forma farmacéutica: Tableta liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes de la formulación del producto. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con IMAO. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años.

Advertencias: Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de Desvenlafaxina.

Reacciones adversas: Palpitaciones, taquicardia, Tinnitus, Visión borrosa, midriasis, Náuseas, boca seca, estreñimiento, Diarrea, vómito, Fatiga, Escalofríos, astenia, nerviosismo, irritabilidad, aumento de la presión arterial, cambios de peso, aumento del colesterol sanguíneo.

Acta No. 05 de 2014

Página 186 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de bioequivalencia de desvenlafaxia LP 50mg de laboratorios Tecnoquimicas (producto prueba) y Pristiq® 50mg (producto referencia)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

3.2.7. FENOBARBITAL

Expediente : 19905550
Radicado : 2013137804
Fecha : 26/11/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Fenobarbital.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación. Depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede causar farmacodependencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio farmacéuticos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para la concentración de 50 mg del producto de la referencia.

3.2.8. FENOBARBITAL

Acta No. 05 de 2014

Página 187 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 19905549
Radicado : 2013137798
Fecha : 26/11/2013
Interesado : U.A.E. Fondo Nacional de Estupefacientes - Ministerio de Salud y Protección Social
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Fenobarbital USP

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación, depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede provocar farmacodependencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio farmacéutico en voluntarios sanos para la concentración de 100 mg para el producto de la referencia y los perfiles de disolución para las concentraciones de 10 mg, 50 mg y 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para la concentración de 100 mg para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

3.2.9. FENOBARBITAL

Expediente : 20020026
Radicado : 2013137789
Fecha : 26/11/2013
Interesado : Fondo Nacional de Estupefacientes (Ministerio de Salud)
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Fenobarbital USP

Acta No. 05 de 2014

Página 188 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones: En casos de depresión respiratoria, asma bronquial, sedación. Depresión cardiovascular, hipotensión y shock, porfiria. Su uso prolongado puede causar farmacodependencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación de los estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos para la concentración de 100 mg y los perfiles de disolución para las concentraciones de 10 mg, 50 mg y 100 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 aprobar los perfiles de disolución presentados para la concentración de 10 mg el producto de la referencia.

3.2.10. MONOLITUM FLAS 15 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Expediente : 20057371
Radicado : 13105231
Fecha : 06/12/2013
Interesado : Faes Farma S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Salvat S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 15 mg de Lansoprazol.
Cada comprimido contiene 30 mg de Lansoprazol.

Forma farmacéutica: Comprimidos bucodispersables.

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger Ellison. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar el *Helicobacter*

Acta No. 05 de 2014

Página 189 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pylori y para cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, menores de un (1) año de edad, úlcera gástrica de origen neoplásico o sin diagnóstico definido.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.10, en el sentido de allegar los documentos enviados por el fabricante del producto, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.2.10., se recomendó negar los perfiles de disolución presentados para el producto de la referencia y de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, solo procede ante su solicitud, el recurso de reposición contra la resolución que se emita con el concepto del Acta mencionada.

3.2.11. ESTRACYT 140 mg

Expediente : 51869
Radicado : 2013139957
Fecha : 28/11/2013
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 156,7mg de fosfato sódico de estramustina monohidrato equivalente a 140 mg de estramustina fosfato en forma anhidra

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Medicamento alternativo para el manejo del cáncer avanzado de próstata, refractario a tratamientos convencionales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al estradiol o a la mostaza nitrogenada, enfermedad hepática, tromboflebitis o trastornos tromboembólicos.

Acta No. 05 de 2014

Página 190 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Antecedentes trombóticos o tromboembólicos, diabetes, hipertensión arterial. Deben hacerse chequeos periódicos de fórmula sanguínea y pruebas hepáticas, interacciones con leche y antiácidos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución del producto de la referencia, con el fin de continuar la renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados y continuar con el trámite de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**3.2.12. LEVETIRACETAM TABLETAS 500 mg.
LEVETIRACETAM TABLETAS 1000 mg.**

Expediente : 20060182
Radicado : 2013030017 / 2013148899
Fecha : 16/12/2013
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited.

Composición:

Cada tableta contiene levetiracetam 500 mg.
Cada tableta contiene levetiracetam 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: La biterapia con Capecitabina y docetaxel. Levetiracetam tableta está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam tableta está indicado como terapia coadyuvante:

Acta No. 05 de 2014

Página 191 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Como con otros anticonvulsivantes el levetiracetam puede inducir trastornos del comportamiento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 48 de 2013, numeral 3.12.20., en el sentido de allegar el perfil de disolución comparativo entre Levetiracetam 500 mg tableta recubierta vs Levetiracetam 1000 mg tableta recubierta, adicionalmente se allega también, perfil de disolución comparativo entre Levetiracetam 1000 mg tableta recubierta fabricado por Jubilant Life Science vs Keppra® 1000 mg tableta recubierta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para la concentración de 500 mg para el producto de la referencia.

3.2.13. IPCALAM-50 IPCALAM-100

Expediente : 20072193
Radicado : 2014004181
Fecha : 17/01/2013
Interesado : IPCA Laboratories Limited.

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de lamotrigina.

Acta No. 05 de 2014

Página 192 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta contiene 100 mg de lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote; este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

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

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

- **Allegar Información respecto a las características cuali/cuantitativas de las formulaciones del producto test y del comparador, con el fin de evaluar que los productos sean proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos.**
- **Aclarar entre cuáles productos fueron realizados los perfiles de disolución para las concentraciones de 50 y 100 mg, ya que los mismos debieron realizarse contra la concentración de 200mg de su propio producto, para el cual se aprobaron los estudios in vivo.**

3.2.14. ETERSA

Expediente : 20072361
Radicado : 2014006557
Fecha : 24/01/2014

Acta No. 05 de 2014

Página 193 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de dasatinib

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo. Indicado también en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o falta de tolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al dasatinib o a cualquiera de los componentes del producto.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los datos primarios para las pruebas de precisión y exactitud interensayo, así como la identificación y el tamaño de lote evaluado en el estudio presentado.

3.2.15. METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19990473

Radicado : 2013086302

Fecha : 2013/08/02

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de metformina 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 05 de 2014

Página 194 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de Diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-úreas. Coadyuvante en el manejo de Diabetes tipo I (insulinodependiente) según criterio de especialista

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles farmacocinéticos, allegados por el interesado mediante escrito radicado 2013086302, soportando un cambio de formulación, el cual a consideración de este despacho se determina demasiado drástico y posiblemente determinante en la farmacocinética del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados que soportan el cambio de formulación, para el producto de la referencia.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/10 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/20 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/40 mg
ZINTREPID® TABLETAS 10 mg/80 mg

Expediente : 19951293/19951295/19951290/19985321
Radicado : 2013152672
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 10 mg de simvastatina

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 20 mg de simvastatina

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 40 mg de simvastatina

Cada tableta contiene 10 mg de ezetimiba + 80 mg de simvastatina

Acta No. 05 de 2014

Página 195 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia. Cuando se administre Zintrepid con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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

- Aprobación de modificación de indicaciones.
- Aprobación de modificaciones contraindicaciones y advertencias.
- Aprobación del inserto versión 10-2013
- Aprobación de la información de la información para prescribir versión 10-2013.

Nuevas Indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias:

- Hipercolesterolemia primaria
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

Acta No. 05 de 2014

Página 196 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.

Cuando se administre Zintrepid con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contengan cobicistat).

La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.
Niños menores de 10 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para los productos de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en las siguientes hiperlipidemias:

- **Hipercolesterolemia primaria**
- **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).**

En cuanto a la modificación de Contraindicaciones, la Sala considera que se debe especificar que el producto pertenece a la Categoría X

Por último la Sala considera que el interesado debe retirar del inserto y de la Información para prescribir en el ítem de Dosificación y Grupo Etario la frase: “La dosis de 10/80 mg de Zintrepid debe ser usada únicamente en pacientes que no han alcanzado las metas de C-LDL con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales”, y reenviar el documento para su evaluación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.3.2. ZOCOR® TABLETAS 20mg
ZOCOR® TABLETAS 40mg
ZOCOR® TABLETAS 80mg**

Expediente : 19919670/230074/19901441
Radicado : 2013151373
Fecha : 2013/12/18
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada tableta recubierta contiene simvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, simvastatina 80mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- A) Coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas.
- B) Reductor del colesterol en hipercolesterolemia confirmada con triglicerolemia, cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal.
- C) Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía ya existente. Pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigoto

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol. Niños menores de 10 años.

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

-Indicaciones solicitadas:

Acta No. 05 de 2014

Página 198 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

1. Pacientes con Hiperlipidemia: Zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-total elevado, C-LDL, TG, y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIA de Fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIB de Fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Zocor® por lo tanto disminuye la proporción C-LDL/C-HDL y el C-total/C-HDL.

· Zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson).

· Zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson) Zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta y a otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) para disminuir el C-total elevado, C-LDL y Apo B.

2. Pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigota Zocor® está indicado como adyuvante en la dieta para la reducción del C-total, LDL-C, TG y niveles de Apo B en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10-17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HeFH).

3. Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Contraindicaciones solicitadas: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

- Información para prescribir versión 10-2013

- Inserto versión 10-2013, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, solicitud para los expedientes: 19919670-230074-19901441.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con medicamentos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson), e incluir en el ítem de Advertencias: “La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya la vienen utilizando durante al menos un año sin signos de miopatía”

En cuanto a la modificación de contraindicaciones, la Sala recomienda aprobarlas, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

Por último, el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para Prescribir al presente concepto y reenviar el documento para su evaluación.

**3.3.3. VYTORIN® 10/10 mg
VYTORIN® 10/20 mg
VYTORIN® 10/40 mg
VYTORIN® 10/80 mg**

Expediente : 19951296/19951298/19951299/19951301
Radicado : 2013151364
Fecha : 2013/12/18
Interesado : Frosst Laboratories INC

Composición:

Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 10 mg.

Acta No. 05 de 2014

Página 200 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 20 mg.
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 40 mg.
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en Vytorin.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre Vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Actualización de la Información para prescribir versión 10-2013.
- Inserto versión 10-2013.

Nuevas Indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una astatina o con ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con Simvastatina y Ezetimiba a la concentración disponible en Vytorin en las siguientes hiperlipidemias:

Hipercolesterolemia primaria
Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).

Acta No. 05 de 2014

Página 201 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.

Cuando se administre Vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato.

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, hetoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina y claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).

La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Niños menores de 10 años de edad. Ver inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para los productos de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o con ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con Simvastatina y Ezetimiba a la concentración disponible en Vytorin en las siguientes hiperlipidemias:

- **Hipercolesterolemia primaria**
- **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH).**

En cuanto a la modificación de Contraindicaciones, la Sala considera que se debe especificar que el producto pertenece a la Categoría X

Por último la Sala considera que el interesado debe retirar del inserto y de la Información para prescribir en el ítem de Dosificación y Grupo Etario la frase: “La dosis de 10/80 mg de Zintrepid debe ser usada únicamente en pacientes que no han alcanzado las metas de C-LDL con dosis más bajas





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales”, y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.4. DEBRIDAT® 50 mg/5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972057
Radicado : 2013147815
Fecha : 2013/12/12
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene trimebutina maleato 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiespasmódico

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Modificación en la redacción de las Indicaciones.
- Modificación en la redacción de las Contraindicaciones y Advertencias.
- Información para prescribir basada en CDS versión 4.0 de octubre 25 de 2013.

Indicaciones solicitadas: Manejo sintomático del dolor agudo relacionado con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal y de las vías biliares.

Contraindicaciones y Advertencias solicitadas:

Hipersensibilidad a la trimebutina. Contienen alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias: Embarazo y lactancia.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 203 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 4.0 de octubre 25 de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Manejo sintomático del dolor agudo relacionado con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal y de las vías biliares.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Nuevas Advertencias: Embarazo y lactancia

3.3.5. DEBRIDAT® 200 mg COMPRIMIDOS.

Expediente : 19965363
Radicado : 2013147819
Fecha : 2013/12/12
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada Comprimido contiene trimebutina maleato 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales, meteorismo, estreñimiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- **Modificación en la redacción de las indicaciones**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación en la redacción de las contraindicaciones y advertencias
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 4.0 de octubre 25 de 2013.

Indicaciones solicitadas:

Manejo sintomático:

- Del dolor relacionado con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal y de las vías biliares.
- De los trastornos del tránsito y de las molestias intestinales relacionadas con alteraciones funcionales intestinales.

Contraindicaciones y Advertencias solicitadas:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina.

Advertencias: embarazo y lactancia.

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

- Modificación en la redacción de las indicaciones.
- Modificación en la redacción de las contraindicaciones y advertencias
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 4.0 de octubre 25 de 2013.

Indicaciones solicitadas:

Manejo sintomático:

- Del dolor relacionado con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal y de las vías biliares.
- De los trastornos del tránsito y de las molestias intestinales relacionadas con alteraciones funcionales intestinales.

Contraindicaciones y Advertencias solicitadas:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina.

Advertencias: embarazo y lactancia.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.3.6. FLUOROURACILO 500 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20043050
Radicado : 2013152211
Fecha : 2013/12/19
Interesado : Fresenius Kabi Oncology Limited

Composición: Cada frasco ampolla x 10 mL contiene fluorouracilo 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de los tumores malignos, principalmente del recto, colón, mama, estómago y páncreas en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando estas no hayan dado resultado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fluorouracilo, pacientes en mal estado de nutrición, función de la médula ósea inferior a la normal o con infecciones potencialmente graves. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

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:

- Información farmacológica contenida en el inserto (indicaciones y contraindicaciones), allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

Indicaciones: Tratamiento de los tumores malignos, principalmente del recto, colón, mama, estómago y páncreas en pacientes en los cuales no es posible aplicar medidas quirúrgicas o cuando éstas no hayan dado resultado.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al fluorouracilo.**

Acta No. 05 de 2014

Página 206 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Fluorouracilo está contraindicado durante el embarazo.
- Fluorouracilo no debe ser administrado a pacientes con depresión de la médula ósea.
- Fluorouracilo no debe ser administrado en pacientes débiles y malnutridos.
- Fluorouracilo no debe ser administrado en pacientes con infecciones severas.
- Fluorouracilo debe ser discontinuado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

1. Es peligroso tomar esta preparación excepto bajo supervisión médica.
2. Fluorouracilo es irritante, evite el contacto con la piel o membrana mucosas.
3. Fluorouracilo debe ser dado con cuidado a pacientes débiles o malnutridos o aquellos con insuficiencia renal o hepática.
4. El recuento de células blancas debe ser determinado diariamente durante el tratamiento con Fluorouracilo y la terapia debe ser detenida inmediatamente si el conteo cae debajo de 3500 mm^3 , si el conteo de plaquetas cae debajo de $100,000 \text{ por mm}^3$, o si ocurren efectos adversos.
5. Fluorouracilo debe ser usado con precaución en pacientes con historia de altas dosis de radiación pélvica o previo uso de agentes alquilantes, aquellos que tienen una amplia afectación de la médula ósea por tumores metastásicos o en aquellos con daño en la función renal o hepática.
6. Fluorouracilo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada.

Dosis y Administración: 5-Fluorouracilo intravenoso puede ser administrado por una inyección en bolo intravenoso rápido o por infusión lenta. El contenido de la ampolla puede ser inyectado rápidamente directamente en una vena periférica.

El siguiente esquema de dosificación puede ser empleado:

1. 500 mg/m^2 ($12\text{-}13.5 \text{ mg/Kg}$) diariamente por 5 días repetido a intervalos de 4 semanas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2. 600 mg/m² (15mg/Kg) semanalmente por 6 semanas o como sea necesario.

La infusión intravenosa lenta requiere que la droga sea diluida en 500 mL de solución de dextrosa al 5 % luego infundir por 2 a 5 horas en 5 días sucesivos. Este procedimiento es repetido cada cuatro semanas.

Por último, la Sala considera que el interesado debe incluir la contraindicación: “Hipersensibilidad al fluorouracilo” en el inserto y reenviarlo para su evaluación.

3.3.7. ZINACEF® 750 mg INYECTABLE

Expediente : 41416
Radicado : 2013153368
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 750 mg de cefuroxima

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la cefuroxima.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, embarazo. Puede producir reacciones de hipersensibilidad cruzada con las penicilinas.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Aprobación de modificación del grupo etario
- Aprobación de nueva información de seguridad.
- Aprobación de inserto versión GDS30/IPI06 de fecha 09 de Agosto de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS30/IPI06 de fecha 09 de Agosto de 2013

Acta No. 05 de 2014

Página 208 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas indicaciones:

Zinacef es un antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las β -lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona.

La susceptibilidad a Zinacef variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones respiratorias, como por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias.
- Infecciones de oídos, nariz y garganta, como por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media
- Infecciones urinarias, como por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática
- Infecciones en las partes blandas, como por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas
- Infecciones en los huesos y articulaciones, como por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica
- Infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica
- Gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina
- Otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis
- Profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección.

De ordinario la formulación Zinacef será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon.

Acta No. 05 de 2014

Página 209 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con Zinnat (cefuroxima acetoxietil), Zinacef es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se debe tener cuidado especial en los pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros betalactámicos.

En un régimen elevado de dosificación, los antibióticos pertenecientes a la clase de las cefalosporinas deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben tratamiento concurrente con diuréticos potentes, como la furosemida o los aminoglucósidos, ya que se han notificado casos de insuficiencia renal con estas combinaciones. Se debe vigilar la función renal de estos pacientes, de los de edad avanzada y de aquellos con insuficiencia renal preexistente.

Como ocurre con otros regímenes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la meningitis, un número reducido de pacientes pediátricos tratados con Zinacef ha notificado hipoacusia de grado leve a moderado. Como ocurre con otras terapias basadas en antibióticos, también se ha observado una persistencia de cultivos positivos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de cepas de *Haemophilus influenzae*, en un lapso de 18 a 36 horas después de la administración de la formulación Zinacef en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Así como con otros antibióticos, el uso de Zinacef puede ocasionar la proliferación de *Cándida*. Su uso durante periodos prolongados también podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., *Enterococos* y *Clostridium difficile*), la cual podría requerir la interrupción del tratamiento.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o





significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Al poner en práctica un régimen terapéutico secuencial, la fecha de cambio a tratamiento oral es determinada con base en la severidad de la infección, el estado clínico del paciente y el grado de sensibilidad de los patógenos implicados. Si no se observa mejoría clínica alguna en un lapso de 72 horas, entonces se deberá seguir administrando el tratamiento vía parenteral.

Nueva información de seguridad:

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos: Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa
Anaerobios gram positivos:

Acta No. 05 de 2014

Página 211 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi*
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos: Staphylococcus spp. incluyendo S. aureus (sólo cultivos meticilina susceptibles)* Streptococcus pneumoniae*
Aerobios gram negativos: Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp.
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Proteus penneri
Proteus vulgaris
Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos:
Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos:
Bacteroides fragilis
Otros:
Chlamydia especies
Mycoplasma especies
Legionella especies

Farmacocinética:

Las concentraciones máximas de cefuroxima son alcanzadas en un lapso de 30 a 45 minutos, después de su administración intramuscular.

Se ha declarado un grado de fijación a proteínas plasmáticas que varía de 33 a 50%, dependiendo de la metodología utilizada.

En los huesos, líquido sinovial y humor acuoso, pueden alcanzarse concentraciones de cefuroxima superiores a la concentración mínima inhibidora de patógenos comunes. Cuando las meninges se encuentran inflamadas, la cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica.

La cefuroxima no es metabolizada, pero sí excretada mediante filtración glomerular y secreción tubular.

Después de su administración intravenosa o intramuscular, su vida media en el suero es de aproximadamente 70 minutos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Durante las primeras semanas de vida, la vida media de la cefuroxima en el suero puede ser 3-5 veces superior a la observada en los adultos.

La administración concurrente de probenecid prolonga la excreción del antibiótico y ocasiona una elevación en las concentraciones séricas máximas.

En la orina hay lugar a una recuperación casi completa (85 a 90%) de cefuroxima, como fármaco inalterado, dentro de las 24 horas posteriores a su administración. La mayor parte de la dosis es excretada en las primeras 6 horas.

La diálisis reduce las concentraciones séricas de cefuroxima

Nueva Dosis y Administración:

La formulación Zinacef en Inyección debe administrarse vía intravenosa (I.V.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef Monovial sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

Zinacef también está disponible como el ester axetil (Zinnat™) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral.

Recomendaciones generales de dosificación:

- Adultos

Muchas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg, tres veces al día, mediante inyección intramuscular o intravenosa. En el tratamiento de infecciones más severas, se debe aumentar la dosificación a 1.5g, administrados tres veces al día, vía intravenosa. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia de administración a intervalos de 6 horas, proporcionando dosis diarias totales de 3 a 6g. Cuando se indique clínicamente, algunas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg ó 1.5g, dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), seguida por una terapia oral con Zinnat.

- Lactantes y Niños

Acta No. 05 de 2014

Página 214 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



30 a 100 mg/kg/día administrados en 3 ó 4 dosis divididas. En el tratamiento de la mayoría de las infecciones, es adecuado administrar una dosis de 60mg/kg/día.

- Recién nacidos

30 a 100 mg/kg/día administrados en 2 ó 3 dosis divididas.

Gonorrrea:

- Adultos

1.5g administrados en una sola dosis (como 2 inyecciones, de 750 mg cada una, administradas vía intramuscular en distintos sitios, p.ej., en cada nalga).

Meningitis:

Zinacef es un medicamento adecuado para utilizarse como terapia única de la meningitis de origen bacteriano ocasionada por cepas sensibles.

- Adultos: 3g administrados vía intravenosa cada ocho horas.
- Lactantes y Niños: 150 a 250 mg/kg/día, administrados vía intravenosa en 3 ó 4 dosis divididas.
- Recién Nacidos: La dosis debe consistir en 100 mg/kg/día administrados vía intravenosa.

Profilaxis:

En intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas y ortopédicas, la dosis usual consiste en 1.5 g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia. Esta dosis puede ser complementada con dos dosis intramusculares de 750 mg, administradas ocho y dieciséis horas después.

En intervenciones quirúrgicas cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, la dosis usual consiste en 1.5 g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia, seguida por una dosis intramuscular de 750 mg, administrados tres veces al día, por un periodo adicional de 24 a 48 horas.

En los casos de artroplastia total, se pueden mezclar en seco 1.5g de formulación Zinacef en polvo con cada empaque de polímero de metacrilato de metilo, antes de agregar el líquido monomérico.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Terapia secuencial:

- Adultos

La duración de la terapia, tanto parenteral como oral, se determina a partir de la severidad de la infección y el estado clínico del paciente.

Neumonía:

1.5g de Zinacef, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500 mg de Zinnat (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica:

750mg de Zinacef, administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de Zinnat (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

Insuficiencia renal:

La cefuroxima es excretada a través de los riñones. Por tanto, como ocurre cuando se administra cualquier antibiótico de este tipo, se recomienda reducir la dosis de Zinacef en los pacientes que exhiben insuficiencia de la función renal de grado muy manifiesto, con el fin de compensar su lenta excreción.

No es necesario reducir la dosis estándar (750mg - 1.5g administrados tres veces al día) mientras los niveles de depuración de creatinina no desciendan a 20mL/min o menos.

En aquellos adultos que exhiben un grado muy manifiesto de insuficiencia (depuración de creatinina de 10 - 20mL/min), se recomienda administrar 750mg dos veces al día, asimismo, en aquellos que padecen insuficiencia severa (depuración de creatinina <10 ml/min), es adecuado administrar 750mg una vez al día.

En aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional, intravenosa o intramuscular, de 750mg al final de cada diálisis.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además de su uso parenteral, la formulación Zinacef puede incorporarse al líquido para diálisis peritoneal (generalmente 250mg por cada 2 litros de líquido para diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis arteriovenosa continua, o hemofiltración de alto flujo en unidades de terapia intensiva, es adecuado administrar 750mg dos veces al día. En aquellos que reciben hemofiltración de bajo flujo, se debe administrar la dosis recomendada en caso de insuficiencia renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Modificación del Grupo etario.**
- **Información de seguridad.**
- **Inserto versión GDS30/IPI06 de fecha 09 de Agosto de 2013.**
- **Información para prescribir versión GDS30/IPI06 de fecha 09 de Agosto de 2013.**

Nuevas indicaciones:

Zinacef[®] es un antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las β -lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos.

Es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona.

La susceptibilidad a Zinacef[®] variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Infecciones respiratorias, como por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias.
- Infecciones de oídos, nariz y garganta, como por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media.
- Infecciones urinarias, como por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática.
- Infecciones en las partes blandas, como por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas.
- Infecciones en los huesos y articulaciones, como por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica.
- Gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina.
- Otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis.
- Profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección.

La formulación Zinacef® será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon.

Cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con Zinnat® (cefuroxima acetoxietil), Zinacef® es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener cuidado especial en los pacientes que han experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros betalactámicos.

En un régimen elevado de dosificación, los antibióticos pertenecientes a la clase de las cefalosporinas deben ser administrados con precaución a los pacientes que reciben tratamiento concurrente con diuréticos potentes, como la furosemida o los aminoglucósidos, ya que se han notificado casos de insuficiencia renal con estas combinaciones. Se debe vigilar la función renal de estos pacientes, de los de edad avanzada y de aquellos con insuficiencia renal preexistente.

Como ocurre con otros regímenes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la meningitis, un número reducido de pacientes pediátricos tratados con Zinacef® ha notificado hipoacusia de grado leve a moderado. Como ocurre con otras terapias basadas en antibióticos, también se ha observado una persistencia de cultivos positivos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de cepas de *Haemophilus influenzae*, en un lapso de 18 a 36 horas después de la administración de la formulación Zinacef® en inyección; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Así como con otros antibióticos, el uso de Zinacef® puede ocasionar la proliferación de *Cándida*. Su uso durante periodos prolongados también podría ocasionar la proliferación de microorganismos no sensibles (p.ej., *Enterococos* y *Clostridium difficile*), la cual podría requerir la interrupción del tratamiento.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Al poner en práctica un régimen terapéutico secuencial, la fecha de cambio a tratamiento oral es determinada con base en la severidad de la infección, el estado clínico del paciente y el grado de sensibilidad de los patógenos implicados. Si no se observa mejoría clínica alguna en un





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

lapso de 72 horas, entonces se deberá seguir administrando el tratamiento vía parenteral.

Nueva información de seguridad:

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos: Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa
Anaerobios gram positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi*
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un



problema
Aerobios gram positivos: Staphylococcus spp. incluyendo S. aureus (sólo cultivos meticilina susceptibles)* Streptococcus pneumoniae*
Aerobios gram negativos: Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp.
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos: Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides fragilis
Otros: Chlamydia especies Mycoplasma especies Legionella especies

Farmacocinética:

Las concentraciones máximas de cefuroxima son alcanzadas en un lapso de 30 a 45 minutos, después de su administración intramuscular.

Se ha declarado un grado de fijación a proteínas plasmáticas que varía de 33 a 50%, dependiendo de la metodología utilizada.

En los huesos, líquido sinovial y humor acuoso, pueden alcanzarse concentraciones de cefuroxima superiores a la concentración mínima inhibidora de patógenos comunes. Cuando las meninges se encuentran inflamadas, la cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica.

La cefuroxima no es metabolizada, pero sí excretada mediante filtración glomerular y secreción tubular.

Después de su administración intravenosa o intramuscular, su vida media en el suero es de aproximadamente 70 minutos.

Durante las primeras semanas de vida, la vida media de la cefuroxima en el suero puede ser 3-5 veces superior a la observada en los adultos.

La administración concurrente de probenecid prolonga la excreción del antibiótico y ocasiona una elevación en las concentraciones séricas máximas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En la orina hay lugar a una recuperación casi completa (85 a 90%) de cefuroxima, como fármaco inalterado, dentro de las 24 horas posteriores a su administración. La mayor parte de la dosis es excretada en las primeras 6 horas.

La diálisis reduce las concentraciones séricas de cefuroxima

Nueva Dosis y Administración:

La formulación Zinacef® en Inyección debe administrarse vía intravenosa (I.V.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef® Monovial sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

Zinacef® también está disponible como el ester axetil (Zinnat™) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral.

Recomendaciones generales de dosificación:

- **Adultos**

Muchas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg, tres veces al día, mediante inyección intramuscular o intravenosa. En el tratamiento de infecciones más severas, se debe aumentar la dosificación a 1.5g, administrados tres veces al día, vía intravenosa. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia de administración a intervalos de 6 horas, proporcionando dosis diarias totales de 3 a 6g. Cuando se indique clínicamente, algunas infecciones exhiben una respuesta a la administración de 750mg ó 1.5g, dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), seguida por una terapia oral con Zinnat®.

- **Lactantes y Niños**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 3 ó 4 dosis divididas. En el tratamiento de la mayoría de las infecciones, es adecuado administrar una dosis de 60mg/kg/día.

Acta No. 05 de 2014

Página 223 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Recién nacidos**

30 a 100 mg/kg/día administrados en 2 ó 3 dosis divididas.

Gonorrrea:

- **Adultos**

1.5g administrados en una sola dosis (como 2 inyecciones, de 750 mg cada una, administradas vía intramuscular en distintos sitios, p.ej., en cada nalga).

Meningitis:

Zinacef® es un medicamento adecuado para utilizarse como terapia única de la meningitis de origen bacteriano ocasionada por cepas sensibles.

- **Adultos: 3g administrados vía intravenosa cada ocho horas.**
- **Lactantes y Niños: 150 a 250 mg/kg/día, administrados vía intravenosa en 3 ó 4 dosis divididas.**
- **Recién Nacidos: La dosis debe consistir en 100 mg/kg/día administrados vía intravenosa.**

Profilaxis:

En intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas y ortopédicas, la dosis usual consiste en 1.5 g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia. Esta dosis puede ser complementada con dos dosis intramusculares de 750 mg, administradas ocho y dieciséis horas después.

En intervenciones quirúrgicas cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, la dosis usual consiste en 1.5 g administrados vía intravenosa con inducción de anestesia, seguida por una dosis intramuscular de 750 mg, administrados tres veces al día, por un periodo adicional de 24 a 48 horas.

En los casos de artroplastia total, se pueden mezclar en seco 1.5g de formulación Zinacef® en polvo con cada empaque de polímero de metacrilato de metilo, antes de agregar el líquido monomérico.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Terapia secuencial:

- **Adultos**

La duración de la terapia, tanto parenteral como oral, se determina a partir de la severidad de la infección y el estado clínico del paciente.

Neumonía:

1.5g de Zinacef[®], administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500 mg de Zinnat[®] (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica:

750mg de Zinacef[®], administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular), durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de Zinnat[®] (cefuroxima axetil), administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

Insuficiencia renal:

La cefuroxima es excretada a través de los riñones. Por tanto, como ocurre cuando se administra cualquier antibiótico de este tipo, se recomienda reducir la dosis de Zinacef[®] en los pacientes que exhiben insuficiencia de la función renal de grado muy manifiesto, con el fin de compensar su lenta excreción.

No es necesario reducir la dosis estándar (750mg - 1.5g administrados tres veces al día) mientras los niveles de depuración de creatinina no desciendan a 20mL/min o menos.

En aquellos adultos que exhiben un grado muy manifiesto de insuficiencia (depuración de creatinina de 10 - 20mL/min), se recomienda administrar 750mg dos veces al día, asimismo, en aquellos que padecen insuficiencia severa (depuración de creatinina <10 mL/min), es adecuado administrar 750mg una vez al día.

En aquellos pacientes que reciben hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional, intravenosa o intramuscular, de 750mg al final de cada diálisis.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además de su uso parenteral, la formulación Zinacef® puede incorporarse al líquido para diálisis peritoneal (generalmente 250mg por cada 2 litros de líquido para diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal que reciben hemodiálisis arteriovenosa continua, o hemofiltración de alto flujo en unidades de terapia intensiva, es adecuado administrar 750mg dos veces al día. En aquellos que reciben hemofiltración de bajo flujo, se debe administrar la dosis recomendada en caso de insuficiencia renal.

3.3.8. EQUILID® CÁPSULAS 50 mg

Expediente : 19934906
Radicado : 2013147783
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 50 mg de sulpirida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Neuroléptico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las fenotiazinas, feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ampliación de Indicaciones para el producto de la referencia.

- Respuesta a concepto de Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.4.
- Aprobación de indicaciones
- Aprobación de la información prescriptiva actualización según CCSI V7 de 06/12/2012, CCSI V8 de 21/03/2013 y CCSI V9 16/09/2013

Nuevas Indicaciones:

- Neuroléptico.

Acta No. 05 de 2014

Página 226 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tratamiento de la depresión psicótica y formas severas de depresión resistente a antidepresivos.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

- Antipsicótico neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en éste concepto y aclarar la versión solicitada del mismo, por cuanto se reporta una en el formato y otra en la carta de solicitud.

3.3.9. EQUILID® COMPRIMIDOS 200 mg

Expediente : 41589
Radicado : 2013147777
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de sulpirida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico. Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años y pacientes con excitación manifiesta. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

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:

- Respuesta a concepto Acta No. 1 de 2013, numeral 3.14.10.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de la información prescriptiva actualización según CCSI V7 de 06/12/2012, CCSI V8 de 21/03/2013 y CCSI V9 16/09/2013

Nuevas Indicaciones:

Neuroléptico.

- Tratamiento de la depresión psicótica y formas severas de depresión resistente a antidepresivos.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

- Antipsicótico neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en éste concepto y aclarar la versión solicitada del mismo, por cuanto se reporta una en el formato y otra en la carta de solicitud.

Acta No. 05 de 2014

Página 228 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.3.10. DOGMATIL® SOLUCIÓN

Expediente : 41588
Radicado : 2013147785
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 0.5 g de sulpirida

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Neuroléptico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las fenotiazinas, feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de 3 años, adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de la información prescriptiva actualización según CCSI V7 de 06/12/2012, CCSI V8 de 21/03/2013 y CCSI V9 16/09/2013

Nuevas Indicaciones: Neuroléptico.

- Tratamiento de la depresión psicótica y formas severas de depresión resistente a antidepresivos.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 229 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Antipsicótico neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en éste concepto y aclarar la versión solicitada del mismo, por cuanto se reporta una en el formato y otra en la carta de solicitud.

Adicionalmente, la Sala corrige el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.2., en el sentido de especificar que la indicación para el producto Dogmatil[®], con número de expediente 20049234, es:

- Antipsicótico neuroléptico.
- Tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos.

Así mismo, debe allegarse la Información para prescribir ajustada a éstas indicaciones y reenviarla para su evaluación.

3.3.11. CARBAGLU[®]

Expediente : 20030084
Radicado : 2013147760
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Orphan Europe Sarl

Composición: Cada tableta dispersable contiene 200 mg de ácido caglúmico

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperamonemia debido a una deficiencia de la n-acetilglutamato sintetasa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de sus excipientes. La lactancia durante el uso de ácido caglúmico está contraindicada.

Acta No. 05 de 2014

Página 230 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Monitoreo terapéutico: Los niveles plasmáticos de amonio y aminoácidos deben ser mantenidos en los niveles normales. Hay pocos datos disponibles sobre la seguridad del ácido carglúmico, se recomienda vigilancia sistemática de las funciones hepática, renal, cardíaca y los parámetros hematológicos.

Manejo nutricional: Restricción de proteínas y suplementos de arginina deben ser indicados en casos de baja tolerancia a las proteínas.

Interacción con otros medicamentos: No se han realizado estudios específicos.

Embarazo y lactancia: No hay datos clínicos para el ácido carglúmico en mujeres embarazadas. Estudios en animales han revelado un desarrollo mínimo de toxicidad. Debe tenerse precaución cuando se prescribe en mujeres embarazadas. Aunque no se conoce si el ácido carglúmico es excretado por la leche materna, se ha demostrado la presencia en la leche de ratas lactantes. Por lo tanto la lactancia durante el uso del ácido carglúmico está contraindicada y las pacientes bajo tratamiento no deben lactar.

Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria: No hay estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y manejar maquinaria.

Efectos indeseables: La experiencia clínica en 90 pacientes/año solamente muestra una ocurrencia ocasional de los siguientes efectos indeseables: aumento de la sudoración (2 pacientes) aumento de transaminasas (1 paciente)

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de la información para prescribir (ficha técnica o resumen de las características del producto)

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la Hiperamonemia debido a una deficiencia primaria de la N-Acetil Glutamato Sintetasa.

Acta No. 05 de 2014

Página 231 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia isovalérica,
- Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia metilmalónica, y
- Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia propiónica.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Información para prescribir (ficha técnica o resumen de las características del producto)**

Nuevas Indicaciones:

- **Tratamiento de la Hiperamonemia debido a una deficiencia primaria de la N-Acetil Glutamato Sintetasa.**
- **Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia isovalérica,**
- **Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia metilmalónica, y**
- **Tratamiento de hiperamonemia debido a acidemia propiónica.**

3.3.12. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20039088
Radicado : 2013148305
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Bayer Pharma A.G

Composición: Cada vial/jeringa contiene 2 mg de aflibercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Eylia está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda). Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR).

Contraindicaciones: Infección ocular o periocular inflamación intraocular activa severa hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes.

Acta No. 05 de 2014

Página 232 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis:

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de Eylla, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre Eylla se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular:

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida Eylla. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

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

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación del Texto para Inserto versión 7 del 01 Octubre de 2013.
- Aprobación de la IPP Versión 7 del 01 Octubre de 2013

Nuevas Indicaciones:

- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda).
- Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- Edema macular diabético (EMD)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Texto para Inserto versión 7 del 01 Octubre de 2013.
- Información para prescribir Versión 7 del 01 Octubre de 2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones:

- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda).
- Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- Edema macular diabético (EMD)

3.3.13. FOSAMAX® 70 mg.

Expediente : 19907681
Radicado : 2013138661
Fecha : 27/11/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme CORP.

Composición: Cada tableta contiene 91.37 mg de alendronato sódico trihidrato equivalente a 70 mg de alendronato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la osteoporosis postmenopausica para administración una vez por semana. Tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal, con enfermedad ácido péptica, disfagia o enfermedad esofágica sintomática, gastritis y duodenitis.

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

- Aprobación de modificación de Indicaciones.
- Aprobación de modificación de Contraindicaciones y Advertencias.
- Aprobación de Inserto versión 05-2013
- Aprobación de la Información para prescribir versión 05-2013.

Nuevas indicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 234 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis Fosamax® está indicado en el tratamiento de osteoporosis para prevenir fracturas, incluyendo las de cadera y columna (fracturas vertebrales por compresión).

Fosamax® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas.

Nuevas contraindicaciones:

- Anormalidades en el esófago que retarden el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
- Incapacidad para mantenerse de pie o en posición sentada erguida durante por lo menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias.**
- **Inserto versión 05-2013**
- **Información para prescribir versión 05-2013.**

Nuevas indicaciones:

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis Fosamax® está indicado en el tratamiento de osteoporosis para prevenir fracturas, incluyendo las de cadera y columna (fracturas vertebrales por compresión).

Fosamax® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

- **Anormalidades en el esófago que retarden el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.**
- **Incapacidad para mantenerse de pie o en posición sentada erguida durante por lo menos 30 minutos.**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.**
- **Hipocalcemia.**
- **Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal, con enfermedad ácido péptica, disfagia o enfermedad esofágica sintomática, gastritis y duodenitis.**

**3.3.14. KALETRA® TABLETAS
KALETRA® 100/25 TABLETAS
KALETRA® SOLUCION ORAL**

Expediente : 19967068/19994092/19911481
Radicado : 2013147665
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg lopinavir + 50 mg ritonavir
Cada tableta recubierta contiene 100 mg lopinavir + 25 mg ritonavir.
Cada mL contiene 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta, solución oral.

Indicaciones: Tratamiento de Infección por V.I.H.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes. No debe administrarse concomitantemente con agentes cuyo clearance depende fundamentalmente de CYP3A4 y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se encuentran asociadas con episodios serios y/o potencialmente mortales.

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

- Aprobación de modificación de indicaciones.
- Aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Acta No. 05 de 2014

Página 236 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación del inserto versión CCDS03080113 de Enero 2013.
- Aprobación de la información para prescribir versión CCDS03080113 de Enero 2013.

Nuevas Indicaciones:

Lopinavir/Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Nuevas Contraindicaciones:

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: Alfuzosina HCl, Acido fusídico, Astemizol, terfenadina, Blonanserina, Midazolam, triazolam, Ergotamina, dihidroergotamina, Ergonovina, Metilergonovina, Cisaprida, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), Lovastatina, Simvastatina, Salmeterol, Pimozida, Sildenafil (solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Interacciones del medicamento:

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Acta No. 05 de 2014

Página 237 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Acta No. 05 de 2014

Página 238 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: Hiperosmolaridad, con o sin

Acta No. 05 de 2014

Página 239 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática:





El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - Resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

Acta No. 05 de 2014

Página 241 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Redistribución de la grasa:

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “apariencia cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 12 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. La evaluación en estudios clínicos de la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos está en curso. No se ha evaluado en pacientes pediátricos la administración de una vez al día de Lopinavir/Ritonavir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**

Acta No. 05 de 2014

Página 243 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Inserto versión CCDS03080113 de Enero 2013.
- Información para prescribir versión CCDS03080113 de Enero 2013.

Nuevas Indicaciones:

Lopinavir/Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Nuevas Contraindicaciones:

El **Lopinavir/Ritonavir** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El **Lopinavir/Ritonavir** no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: Alfuzosina HCl, Acido fusídico, Astemizol, terfenadina, Blonanserina, Midazolam, triazolam, Ergotamina, dihidroergotamina, Ergonovina, Metilergonovina, Cisaprida, Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), Lovastatina, Simvastatina, Salmeterol, Pimozida, Sildenafil (solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Interacciones del medicamento:

El **Lopinavir/Ritonavir** es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de **Lopinavir/Ritonavir** y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos:

Acta No. 05 de 2014

Página 244 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

Corticosteroides:

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la PDE-5:

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Productos herbales:

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: Hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática:

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - Resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Acta No. 05 de 2014

Página 248 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR:

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Redistribución de la grasa:

Se ha observado redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), deterioro gradual periférico, deterioro gradual facial, agrandamiento de las mamas y “apariencia cushingoide”, en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 12 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante un estudio clínico fue similar al de los pacientes adultos. La evaluación en estudios clínicos de la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir en pacientes pediátricos está en curso. No





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se ha evaluado en pacientes pediátricos la administración de una vez al día de Lopinavir/Ritonavir.

3.3.15. SALBUTAN®

Expediente : 19956509
Radicado : 2013151712
Fecha : 19/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene salbutamol sulfato equivalente a 100 µg de salbutamol.

Forma farmacéutica: Suspensión para Inhalación

Indicaciones: Broncodilatador

Contraindicaciones: Primer trimestre de embarazo. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o tirotoxicosis y diabetes mellitus.

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

- Aprobación de modificación de Indicaciones.
- Aprobación de modificación de Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de la Información relacionada con el embarazo y lactancia, efectos adversos y sobredosis.
- Aprobación del Inserto versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013)
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013).

Nuevas Indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el

Acta No. 05 de 2014

Página 251 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Salbutan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Salbutan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Salbutan/Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Salbutan debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Salbutan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con Salbutan. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios





esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Salbutan son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Salbutan puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea. En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50 mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50 mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Información relacionada con el embarazo y lactancia, Efectos adversos y Sobredosis.**
- **Inserto versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013)**
- **Información para prescribir versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013).**

Nuevas Indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Salbutan[®], se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Salbutan[®] puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Salbutan/Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Salbutan® debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Salbutan® para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con Salbutan[®]. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Salbutan[®] son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Salbutan[®] puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea. En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50 mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50 mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento.

3.3.16. XOLAIR® 150 mg

Expediente : 19953339
Radicado : 13105787
Fecha : 09/12/2013
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada 1,2 mL contiene 150 mg de omalizumab

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 05 de 2014

Página 260 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente, moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, menores de 6 años, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación en Dosificación.
- Reacciones adversas.
- Inserto fechado 16 de Julio de 2013.
- Declaración sucinta fechada 16 de Julio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones solicitada para el producto de la referencia por cuanto el interesado no presenta estudios clínicos comparativos con productos de actividad similar en el tratamiento de la indicación propuesta, tal y como se solicito mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.1.

3.3.17. VENTILAN® SOLUCIÓN PARA NEBULIZACIONES 5 mg/mL

Expediente : 33250
Radicado : 2013151694
Fecha : 19/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución para nebulización contiene sulfato de salbutamol 6 mg equivalente a salbutamol 5 mg

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Acta No. 05 de 2014

Página 261 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: La formulación Ventilan es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques asmáticos.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés peak expiratory flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., > 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, es posible que se requiera una titulación ascendente en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente. Tratamiento rutinario de broncoespasmo crónico - resistente a la terapia convencional. Tratamiento de asma severa aguda (status asthmaticus).

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o tirotoxicosis. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Parto prematuro y amenaza de aborto.

Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con tirotoxicosis. No se recomienda su uso en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial.

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

- Aprobación de modificación de Indicaciones.
- Aprobación de modificación de Advertencias y precauciones.

Acta No. 05 de 2014

Página 262 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de Información relacionada con embarazo y lactancia, efectos adversos y sobredosis.
- Aprobación de Inserto versión GDS 24/IPI08 (01 de Octubre de 2013)
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS 24/IPI08 (01 de Octubre de 2013)

Nuevas indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Ventoilan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgente.

Ventilan solución para nebulizaciones está indicado para el manejo de rutina del broncoespasmo crónico (que no responde a la terapia convencional) y el tratamiento del asma agudo grave (status asthmaticus).

Nuevas Advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Acta No. 05 de 2014

Página 263 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La solución Ventolin para respirador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca, por lo que no debe inyectarse ni deglutirse.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento domiciliario con la solución Ventolin para respirador que, aunque noten una disminución en el alivio usual de sus síntomas o en la duración usual de la acción, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.

La solución Ventilan para respirador debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que han recibido dosis elevadas de otros fármacos simpaticomiméticos.

La formulación Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

Se ha comunicado un número reducido de casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado en pacientes tratados con una combinación de Ventilan nebulizado y bromuro de ipratropio. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre una combinación de Ventilan nebulizado con agentes anticolinérgicos nebulizados. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas para una administración correcta y, además, debe advertírseles que no permitan que la solución o vaporización entre a sus ojos.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con solución Ventilan para respirador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

Acta No. 05 de 2014

Página 264 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Como ocurre comúnmente con otros agonistas de los receptores β -adrenérgicos, Ventilan es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, como por ejemplo, aumentos en las concentraciones sanguíneas de glucosa. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto; se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica asociada con la administración de dosis terapéuticas elevadas de beta agonistas intravenosos y nebulizados de acción corta, principalmente en pacientes que reciben tratamiento por exacerbaciones asmáticas agudas. El aumento en las concentraciones de lactato podría ocasionar disnea e hiperventilación compensatoria, las cuales podrían malinterpretarse como un signo de fracaso del tratamiento antiasmático y conducir a una intensificación inadecuada del tratamiento con beta agonistas de acción corta. Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes en relación con el desarrollo de aumentos en las concentraciones séricas de lactato, y acidosis metabólica subsiguiente en este entorno.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad:

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con salbutamol. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Efectos adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Muy raro: Acidosis láctica

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica en pacientes que reciben terapia con salbutamol intravenoso y nebulizado, en el tratamiento de exacerbaciones asmáticas agudas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardiacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardiacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico

Sobredosis:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Ventilan son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Ventilan puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.

Durante la administración continua de la solución Ventilan para respirador, de ordinario pueden contrarrestarse cualesquier signos de sobredosificación mediante la suspensión de la terapia medicamentosa.

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración por inhalación, entre el 10 y el 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias bajas. El resto de la dosis es retenido por el sistema de entrega o se deposita en la bucofaringe, que es donde se deglute. La porción que se deposita en las vías respiratorias se absorbe en los tejidos pulmonares y el torrente sanguíneo, pero no se metaboliza en los pulmones.

Acta No. 05 de 2014

Página 267 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Distribución:

El salbutamol se une a las proteínas plasmáticas en un 10%.

Metabolismo:

Al llegar a la circulación sistémica se vuelve accesible al metabolismo hepático y se excreta, primariamente por la orina, como fármaco inalterado y como sulfato fenólico.

Al administrar una dosis por inhalación, la porción deglutida se absorbe de las vías gastrointestinales y se somete a un importante metabolismo de primer paso, que la transforma en sulfato fenólico. Tanto el fármaco inalterado como el conjugado se excretan principalmente en la orina.

Eliminación:

El salbutamol, administrado por vía intravenosa, tiene una vida media de cuatro a seis horas, con una depuración tanto renal como metabólica que lo transforma en el compuesto inactivo 4'-o-sulfato (sulfato fenólico), el cual también se excreta principalmente por la orina. Las heces representan una vía de excreción secundaria. La mayor parte de una dosis de salbutamol administrada vía oral, intravenosa o por inhalación, se excreta en un lapso de 72 horas.

Datos preclínicos de seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea. En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Advertencias y precauciones.**
- **Información relacionada con Embarazo y lactancia, Efectos adversos y Sobredosis, Farmacodinamia y Farmacocinética**
- **Inserto versión GDS 24/IPI08 (01 de Octubre de 2013)**
- **Información para prescribir versión GDS 24/IPI08 (01 de Octubre de 2013)**

Nuevas indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Ventilan[®], se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgente.

Ventilan[®] solución para nebulizaciones está indicado para el manejo de rutina del broncoespasmo crónico (que no responde a la terapia convencional) y el tratamiento del asma agudo grave (status asthmaticus).

Nuevas Advertencias y precauciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 269 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La solución Ventolin[®] para respirador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca, por lo que no debe inyectarse ni deglutirse.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento domiciliario con la solución Ventolin[®] para respirador que, aunque noten una disminución en el alivio usual de sus síntomas o en la duración usual de la acción, no deben aumentar la dosis ni la frecuencia de administración, pero deben buscar asesoría médica.

La solución Ventilan[®] para respirador debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que han recibido dosis elevadas de otros fármacos simpaticomiméticos.

La formulación Ventilan[®] debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

Se ha comunicado un número reducido de casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado en pacientes tratados con una combinación de Ventilan[®] nebulizado y bromuro de ipratropio. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre una combinación de Ventilan[®] nebulizado con agentes anticolinérgicos nebulizados. Los pacientes deben recibir instrucciones adecuadas para una administración correcta y, además, debe advertírseles que no permitan que la solución o vaporización entre a sus ojos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con solución Ventilan® para respirador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

Como ocurre comúnmente con otros agonistas de los receptores β -adrenérgicos, Ventilan® es capaz de inducir cambios metabólicos reversibles, como por ejemplo, aumentos en las concentraciones sanguíneas de glucosa. Es posible que los pacientes diabéticos sean incapaces de compensar este efecto; se ha comunicado desarrollo de cetoacidosis. La administración concurrente de corticoesteroides podría exagerar este efecto.

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica asociada con la administración de dosis terapéuticas elevadas de beta agonistas intravenosos y nebulizados de acción corta, principalmente en pacientes que reciben tratamiento por exacerbaciones asmáticas agudas. El aumento en las concentraciones de lactato podría ocasionar disnea e hiperventilación compensatoria, las cuales podrían malinterpretarse como un signo de fracaso del tratamiento antiasmático y conducir a una intensificación inadecuada del tratamiento con beta agonistas de acción corta. Por tanto, se recomienda vigilar a los pacientes en relación con el desarrollo de aumentos en las concentraciones séricas de lactato, y acidosis metabólica subsiguiente en este entorno.

Embarazo y lactancia:

Acta No. 05 de 2014

Página 271 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fertilidad:

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con salbutamol. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Efectos adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Acta No. 05 de 2014

Página 272 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Muy raro: Acidosis láctica

En muy raras ocasiones, han surgido comunicaciones de acidosis láctica en pacientes que reciben terapia con salbutamol intravenoso y nebulizado, en el tratamiento de exacerbaciones asmáticas agudas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico

Sobredosis:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Ventilan[®] son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Ventilan[®] puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Durante la administración continua de la solución Ventilan® para respirador, de ordinario pueden contrarrestarse cualesquier signos de sobredosificación mediante la suspensión de la terapia medicamentosa.

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración por inhalación, entre el 10 y el 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias bajas. El resto de la dosis es retenido por el sistema de entrega o se deposita en la bucofaringe, que es donde se deglute. La porción que se deposita en las vías respiratorias se absorbe en los tejidos pulmonares y el torrente sanguíneo, pero no se metaboliza en los pulmones.

Distribución:

El salbutamol se une a las proteínas plasmáticas en un 10%.

Metabolismo:

Al llegar a la circulación sistémica se vuelve accesible al metabolismo hepático y se excreta, primariamente por la orina, como fármaco inalterado y como sulfato fenólico.

Al administrar una dosis por inhalación, la porción deglutida se absorbe de las vías gastrointestinales y se somete a un importante metabolismo de primer paso, que la transforma en sulfato fenólico. Tanto el fármaco inalterado como el conjugado se excretan principalmente en la orina.

Eliminación:

El salbutamol, administrado por vía intravenosa, tiene una vida media de cuatro a seis horas, con una depuración tanto renal como metabólica que lo transforma en el compuesto inactivo 4'-o-sulfato (sulfato fenólico), el cual también se excreta principalmente por la orina. Las heces





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

representan una vía de excreción secundaria. La mayor parte de una dosis de salbutamol administrada vía oral, intravenosa o por inhalación, se excreta en un lapso de 72 horas.

Datos preclínicos de seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea. En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento

3.3.18. AZARGA® SUSPENSION OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 20005679
Radicado : 2013145585
Fecha : 10/12/2013
Interesado : Alcon Laboratories INC.

Composición: Cada mL contiene brinzolamida 10 mg, maleato de timolol 6.8 mg equivalente a timolol base 5 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica.

Indicaciones: Antiglaucomatoso





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Asma bronquial, antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica intensa. Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta, choque cardiogénico. Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

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

- Aprobación de la modificación de Indicaciones.
- Aprobación de la modificación de Contraindicaciones.
- Aprobación del Inserto 64779-0 versión 5.0

Nuevas Indicaciones:

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de Angulo abierto o hipertensión ocular en quienes la monoterapia no proporciona una reducción suficiente de la PIO.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo aurículo ventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque carcinogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Acidosis hiperclorémica

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

Acta No. 05 de 2014

Página 276 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Inserto 64779-0 versión 5.0**

Nuevas Indicaciones:

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de Angulo abierto o hipertensión ocular en quienes la monoterapia no proporciona una reducción suficiente de la PIO.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.**
- **Hipersensibilidad a otros betabloqueadores.**
- **Hipersensibilidad a las sulfonamidas.**
- **Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.**
- **Bradicardia sinusal, bloqueo auriculo ventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque carcinogénico.**
- **Rinitis alérgica grave.**
- **Insuficiencia renal grave.**
- **Acidosis hiperclorémica.**

3.3.19. METADOXIL® TABLETAS 500 mg

Expediente : 17352
Radicado : 2013144574
Fecha : 06/12/2013
Interesado : Eurodrug Laboratories B.V.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de metadoxina

Forma farmacéutica: Tableta





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Coadyudante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Párkinson tratados con L-dopa ya que el metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo y lactancia.

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

Nuevas Indicaciones:

Coadyuvante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico. Eficacia en esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos dado que la información allegada no es suficiente para demostrar la real utilidad del producto de la referencia en la indicación propuesta, teniendo en cuenta el número de pacientes, la respuesta clínica y paraclínica, y el posible uso a largo plazo.

3.3.20. VIGAMOX® SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL

Expediente : 19941675
Radicado : 2013148330
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Alcon Laboratories INC.

Composición: Cada 1mL de solución oftálmica contiene moxifloxacin clorhidrato 5,45 mg equivalente a moxifloxacin 5 mg.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana

Acta No. 05 de 2014

Página 278 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas

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

- Aprobación de la modificación de indicaciones.
- Aprobación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto versión 485511-0704

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacina es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación que es activo contra un amplio espectro de patógenos oculares Gram-positivos y Gram-negativos, microorganismos atípicos y anaerobios.

Nuevas Contraindicaciones:

Este Producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la moxifloxacina, a otras quinolonas, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Nuevas Advertencias:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionales fatales en pacientes que estaban siendo tratados sistémicamente con quinolonas; algunas de estas reacciones se produjeron después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida del conocimiento, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Si ocurre una reacción alérgica a la moxifloxacina, suspenda el uso del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad agudas y graves pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato. El oxígeno y manejo de las vías aéreas debe regirse según la indicación clínica.

Nuevas Precauciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 279 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

General: Al igual que con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo a los hongos. Si ocurre una superinfección, suspenda el uso e inicie un tratamiento alternativo. Cuando la opinión clínica así lo indique, se debe examinar al paciente con la ayuda de magnificación (aumento), como por ejemplo con biomicroscopia con la lámpara de hendidura y en los casos apropiados, con tinción con fluoresceína. Se les debe indicar a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana.

Información para los pacientes: Evite contaminar la punta del aplicador con material proveniente de los ojos, dedos, u otras fuentes. Las quinolonas administradas sistémicamente se han asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única suspenda el uso inmediatamente y contacte a su médico el primer signo de una erupción cutánea o reacción alérgica.

Interacciones medicamentosas: A pesar de que no se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Vigamox solución, este tipo de estudios si se realizaron con el producto oral y exposiciones sistémicas mucho mayores que las que se logran por la vía ocular tópica. A diferencia de algunas otras fluoroquinolonas, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la moxifloxacina administrada sistémicamente y el itraconazol, teofilina, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenid, ranitidina o gliburida. Los estudios *in vitro* indican que la moxifloxacina no inhibe a CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP1A2, lo que indica la poca probabilidad de que la moxifloxacina altere la farmacocinética de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas del citocromo P450.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: La moxifloxacina no fue mutagénica en cuanto a cepas bacterianas que se usaron en el ensayo de AMES de mutación inversa en *Salmonella*. Al igual que con otras quinolonas, la respuesta positiva que se observó con la moxifloxacina en la cepa TA 102 usando el mismo ensayo, puede deberse a la inhibición de la ADN girasa. La moxifloxacina no fue mutagénica en el ensayo de mutación genética en células de mamífero con CHO/HRPRT. Se obtuvo un resultado equivoco en el mismo ensayo cuando se usaron células V79. La moxifloxacina fue clastogénica en el ensayo de aberraciones cromosómicas en V79, pero no indujo síntesis no programada de ADN en cultivos de hepatocitos de rata. No hubo evidencias de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

genotoxicidad *in vivo* en una prueba de micronúcleos o en una prueba letal dominante en ratones.

La moxifloxacin no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis orales tan altas como de 500mg/kg/día, aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial de carcinogenicidad de la moxifloxacin. Sin embargo, en un estudio acelerado con iniciadores y promotores, la moxifloxacin no fue carcinogénica después de hasta 38 semanas de dosificación oral con 500mg/kg/día.

Embarazo: Efectos teratogénicos.

Categoría C de embarazo: La moxifloxacin no fue teratogénica cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis en dosis orales tan altas como 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos); sin embargo, se observó disminución del peso corporal fetal y desarrollo esquelético fetal ligeramente retardado. No hubo evidencias de teratogenicidad cuando a monos cinomolgos hembras que estaban preñadas se les administró dosis orales tan altas como 100 mg/kg/día (aproximadamente 4.300 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos). Se observó una mayor incidencia de fetos de menor tamaño con la dosis de 100 mg/kg/día.

Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, Vigamox solución sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No se ha medido la moxifloxacin en la leche humana, aunque se puede suponer que e excreta en ésta. Se debe tener precaución cuando se administre Vigamox solución a madres que estén en un período de lactancia.

Uso pediátrico: Se ha demostrado que Vigamox solución es seguro y eficaz en pacientes pediátricos, incluyendo a los neonatos, no existen evidencias de que la administración oftálmica de Vigamox solución tenga algún efecto sobre las articulaciones que soportan peso, aún cuando se ha demostrado que la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración oral de algunas quinolonas produce artropatía en animales inmaduros.

Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y otros pacientes adultos

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto versión 485511-0704**

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacin es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación que es activo contra un amplio espectro de patógenos oculares Gram-positivos y Gram-negativos, microorganismos atípicos y anaerobios.

Nuevas Contraindicaciones:

Este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la moxifloxacin, a otras quinolonas, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Nuevas Advertencias:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionales fatales en pacientes que estaban siendo tratados sistémicamente con quinolonas; algunas de estas reacciones se produjeron después de la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron acompañadas de colapso cardiovascular, pérdida del conocimiento, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. Si ocurre una reacción alérgica a la moxifloxacin, suspenda el uso del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad agudas y graves pueden requerir tratamiento de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

emergencia inmediato. El oxígeno y manejo de las vías aéreas debe registrarse según la indicación clínica.

Nuevas Precauciones:

General: Al igual que con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluyendo a los hongos. Si ocurre una superinfección, suspenda el uso e inicie un tratamiento alternativo. Cuando la opinión clínica así lo indique, se debe examinar al paciente con la ayuda de magnificación (aumento), como por ejemplo con biomicroscopia con la lámpara de hendidura y en los casos apropiados, con tinción con fluoresceína. Se les debe indicar a los pacientes que no usen lentes de contacto si presentan signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana.

Información para los pacientes: Evite contaminar la punta del aplicador con material proveniente de los ojos, dedos, u otras fuentes. Las quinolonas administradas sistémicamente se han asociado con reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única suspenda el uso inmediatamente y contacte a su médico el primer signo de una erupción cutánea o reacción alérgica.

Interacciones medicamentosas: A pesar de que no se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Vigamox[®] solución, este tipo de estudios si se realizaron con el producto oral y exposiciones sistémicas mucho mayores que las que se logran por la vía ocular tópica. A diferencia de algunas otras fluoroquinolonas, no se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la moxifloxacina administrada sistémicamente y el itraconazol, teofilina, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenidol, ranitidina o gliburida. Los estudios *in vitro* indican que la moxifloxacina no inhibe a CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP1A2, lo que indica la poca probabilidad de que la moxifloxacina altere la farmacocinética de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas del citocromo P450.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: La moxifloxacina no fue mutagénica en cuanto a cepas bacterianas que se usaron en el ensayo de AMES de mutación inversa en *Salmonella*. Al igual que con otras quinolonas, la respuesta positiva que se observó con la moxifloxacina en la cepa ta 102 usando el mismo ensayo, puede deberse





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

a la inhibición de la ADN girasa. La moxifloxacin no fue mutagénica en el ensayo de mutación genética en células de mamífero con CHO/HRPRT. Se obtuvo un resultado equivoco en el mismo ensayo cuando se usaron células V79. La moxifloxacin fue clastogénica en el ensayo de aberraciones cromosómicas en V79, pero no indujo síntesis no programada de ADN en cultivos de hepatocitos de rata. No hubo evidencias de genotoxicidad *in vivo* en una prueba de micronúcleos o en una prueba letal dominante en ratones.

La moxifloxacin no tuvo efecto sobre la fertilidad en ratas machos y hembras a dosis orales tan altas como de 500mg/kg/día, aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial de carcinogenicidad de la moxifloxacin. Sin embargo, en un estudio acelerado con iniciadores y promotores, la moxifloxacin no fue carcinogénica después de hasta 38 semanas de dosificación oral con 500mg/kg/día.

Embarazo: Efectos teratogénicos.

Categoría C de embarazo: La moxifloxacin no fue teratogénica cuando se administró a ratas preñadas durante la organogénesis en dosis orales tan altas como 500 mg/kg/día (aproximadamente 21.700 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos); sin embargo, se observó disminución del peso corporal fetal y desarrollo esquelético fetal ligeramente retardado. No hubo evidencias de teratogenicidad cuando a monos cynomolgus hembras que estaban preñadas se les administró dosis orales tan altas como 100 mg/kg/día (aproximadamente 4.300 veces la dosis oftálmica total más alta que se recomienda para uso diario en humanos). Se observó una mayor incidencia de fetos de menor tamaño con la dosis de 100 mg/kg/día.

Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, Vigamox[®] solución sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactancia: No se ha medido la moxifloxacin en la leche humana, aunque se puede suponer que e excreta en ésta. Se debe tener precaución cuando se administre Vigamox[®] solución a madres que estén en un período de lactancia.

Uso pediátrico: Se ha demostrado que Vigamox[®] solución es seguro y eficaz en pacientes pediátricos, incluyendo a los neonatos, no existen evidencias de que la administración oftálmica de Vigamox solución tenga algún efecto sobre las articulaciones que soportan peso, aún cuando se ha demostrado que la administración oral de algunas quinolonas produce artropatía en animales inmaduros.

Uso geriátrico: no se han observado diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y otros pacientes adultos

3.3.21. PARACETAMOL + CODEINA DENK 500/30 mg

Expediente : 20027706
Radicado : 2013148478
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Denk Pharma GmbH & CO. KG

Composición: Cada comprimido contiene Paracetamol 500 mg + Codeína hemihidrato 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso severa, extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Aprobación de modificación de Indicaciones.
- Aprobación de modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de Posología.
- Aprobación de Inserto versión 5156/09.2013

Nuevas Indicaciones:

Paracetamol + Codeína Denk 500/30 mg está indicado en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

Nuevas Contraindicaciones:

...

- Todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida.
- Mujeres durante la lactancia.
- Pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

Nuevas Advertencias y medidas de precaución para la aplicación:

Metabolismo CYP2D6:

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Acta No. 05 de 2014

Página 286 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africanos/Etíopes	29%
Afroamericanos	3,4% a 6,5%
Asiáticos	1,2% a 2%
Caucásicos	3,6% a 6,5%
Griegos	6,0%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1%-2%

Uso post-operatorio en niños:

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte. Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

Niños con función respiratoria afectada:

No se recomienda el uso de Paracetamol + Codeína Denk 500/30 mg (con el ingrediente activo codeína) en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

Niños menores de 12 años de edad:

...





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nueva Posología con dosis individuales y dosis diarias:

Paracetamol + Codeína:

La codeína se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Esta dosis puede tomarse hasta 4 veces al día, a intervalos no inferiores a 6 horas. La dosis máxima diaria de paracetamol no debe superar 4000 mg y la dosis máxima diaria de codeína no debe superar 240 mg.

La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Adultos, adolescentes y niños de 12 a 18 años de edad:

La dosis recomendada de Paracetamol + Codeína Denk 500/30 mg para adultos, adolescentes y niños de 12 años de edad y mayores debe ser 1 a 2 comprimidos cada 6 horas cuando sea necesario hasta una dosis máxima diaria de 4000 mg de paracetamol y 240 mg de codeína.

Niños menores de 12 años de edad:

No se debe utilizar Paracetamol + Codeína Denk 500/30 mg en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina.

...

Lactancia:

No se debe utilizar Paracetamol + Codeína Denk 500/30 mg durante la lactancia

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

Acta No. 05 de 2014

Página 288 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Propiedades farmacológicas:

...

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión a morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

...

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., en cuanto a las concentraciones máximas para el principio activo acetaminofén en combinación y los respectivos ajustes en posología.

Adicionalmente, la Sala solicita que se allegue la documentación con la información completa del formulario de acuerdo con lo establecido en la Guía para la presentación de modificaciones al Registro Sanitario - SEMPB y en los Lineamientos para adelantar trámites ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, los cuales se encuentran publicados en la página web de éste instituto

3.3.22. XUNIRO® 10 mg TABLETAS

Expediente : 20039646
Radicado : 2013153253
Fecha : 20/12/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene rosuvastatina cálcica 10,75 mg equivalente a rosuvastatina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria (tipo IIA, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigota) o dislipidemia mixta (tipo IIB) como coadyuvante de una dieta, cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos. Hipercolesterolemia familiar

Acta No. 05 de 2014

Página 289 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

homocigota, como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.

Prevención de eventos cardiovasculares: En pacientes adultos con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica basado en la presencia de marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como nivel elevado de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS), edad, hipertensión HDL-C bajo, tabaquismo o una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura. Xuniro® está indicado para reducir la mortalidad y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular, IM, angina inestable, o revascularización arterial).

Niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad: Xuniro® está indicado para reducir el colesterol total, CLDL y la APO b en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (HEFH).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de trasaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia y en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la modificación de las indicaciones del producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- **Hiperlipidemia y dislipidemia mixta:** La rosuvastatina está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta para reducir el colesterol (C) total, C-LDL, ApoB, C- no HDL y los triglicéridos elevados y aumentar el C-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Se deben emplear agentes reductores de lípidos además de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas solas no haya sido adecuada.

Acta No. 05 de 2014

Página 290 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota: Como adyuvante a la dieta para reducir las concentraciones del C-total, C-LDL y Apo B en niños y niñas adolescentes, que tengan cuando menos 1 año después de la menarca, de 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota si, después de un intento de tratamiento con dieta, se encuentran los siguientes hallazgos: C-LDL >190 mg/dL o >160 mg/dL y hay una historia familiar positiva de cardiopatía prematura (CVD, por sus siglas en inglés) o dos o más factores de riesgo diferentes.
- Hipertrigliceridemia: La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante para el tratamiento de los pacientes adultos con hipertrigliceridemia.
- Disbetalipoproteína primaria (hiperlipoproteinemia tipo III:) La rosuvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para el tratamiento de los pacientes con disbetalipoproteínemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).
- Hipercolesterolemia familiar homocigota: La rosuvastatina está indicada como tratamiento adyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (por ejemplo, aféresis de LDL) o solo, si estos tratamientos no están disponibles para reducir el C-LDL, C total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.
- Retraso de la progresión de la aterosclerosis: La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante para retrasar la progresión de la aterosclerosis en los pacientes adultos como parte de la estrategia de tratamiento para disminuir el C-total y el C-LDL a las concentraciones objetivo.
- Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: En los individuos sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, con base en la edad ≥ 50 años de edad en los hombres y ≥ 60 años de edad en las mujeres, hsCRP ≥ 2 mg/L y la presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional como hipertensión, C-HDL, tabaquismo o historia familiar de cardiopatía coronaria prematura, la rosuvastatina está indicado para:
 - Reducir el riesgo de apoplejía
 - Reducir el riesgo de infarto del miocardio
 - Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Limitaciones de uso: La rosuvastatina no se ha estudiado en las dislipidemias de Fredrickson tipos I y V

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, por cuanto la información allegada es insuficiente para demostrar la efectividad y seguridad del producto en hipertrigliceridemia, retraso de la progresión de la aterosclerosis y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

3.3.23. ZINNAT® TABLETAS 500 mg

Expediente : 20006926
Radicado : 2013153356
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene axetil cefuroxima 601,44 mg equivalente a cefuroxima 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis

Acta No. 05 de 2014

Página 292 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad. La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral. En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Precauciones y Advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos. Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento. Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la *espiroqueta borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme. Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Embarazo y lactancia: No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La cefuroxima se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

Acta No. 05 de 2014

Página 293 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.
- Modificación de Grupo etario.
- Aprobación de nueva Información de seguridad.
- Aprobación de Inserto versión GDS24/IPI04 de fecha 09 de Agosto de 2013
- Aprobación de Información para prescribir versión GDS24/IPI04 de fecha 09 de Agosto de 2013

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las beta-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Acta No. 05 de 2014

Página 294 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Nueva información de seguridad:

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos: Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas
Anaerobios gram positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Espiroquetas: <i>Borrelia burgdorferi</i> *
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos: <i>Staphylococcus</i> spp. incluyendo <i>S. aureus</i> (sólo cultivos metilina susceptibles)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Aerobios gram negativos: <i>Citrobacter</i> spp. no incluyendo <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. no incluyendo <i>E. aerogenes</i> y <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella</i> spp. incluyendo <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. no incluyendo <i>P. penneri</i> y <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp.
Anaerobios gram positivos: <i>Clostridium</i> spp. no incluyendo <i>C. difficile</i>
Anaerobios gram negativos: <i>Bacteroides</i> spp. no incluyendo <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: <i>Enterococcus</i> spp. incluyendo <i>E. faecalis</i> y <i>E. faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobios gram negativos: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i>





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Proteus penneri
Proteus vulgaris
Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos:
Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos:
Bacteroides fragilis
Otros:
Chlamydia especies
Mycoplasma especies
Legionella especies

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración oral, la Zinnat es absorbida lentamente en las vías gastrointestinales e hidrolizada rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre, liberando cefuroxima en la circulación.

Se produce una absorción óptima cuando se administra poco después de alguna comida.

Siguiendo a la administración de Zinnat tabletas, se producen concentraciones séricas máximas (2.9 mg/l para una dosis de 125mg, 4.4mg/l para una dosis de 250mg, 7.78 mg/l para una dosis de 500mg y 13.69-14mg/l para una dosis de 1g) en un lapso aproximado de 2.4 horas después de la dosificación con los alimentos.

Distribución: La unión a las proteínas es variable entre 33-50% dependiendo de la metodología usada.

Metabolismo: La cefuroxima no se metaboliza

Eliminación: La vida media en el suero es de 1 - 1.5 horas.





La cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La administración concurrente de probenecid aumenta el área por debajo de la curva del tiempo de concentración sérica media en un 50%.

Insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética de cefuroxima en pacientes con varios grados de insuficiencia renal. La vida media de eliminación de cefuroxima aumenta cuando disminuye la función renal y sirve de base para las recomendaciones de ajustes de dosis en este grupo de pacientes. En pacientes bajo hemodiálisis, cuando menos del 60% de la cantidad total de cefuroxima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis será removida durante un periodo de diálisis de 4 horas. Por lo tanto, debe administrarse una dosis adicional de cefuroxima después de completarse la hemodiálisis.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Los estudios de toxicidad realizados en animales indicaron que la cefuroxima exhibe un grado bajo de toxicidad, sin la existencia de hallazgos significativos

Nuevo grupo etario:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (varía de 5 a 10 días).

Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse después de consumir alimentos.

• Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	125mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 20 días
---	--

Terapia secuencial:

Neumonía:

1.5 g de Zinacef administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa (I.V.) o intramuscular (I.M)) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500 mg de Zinnat (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica:

750 mg de Zinacef administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500mg de Zinnat (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

La duración de las terapias tanto parenteral como oral se determina de acuerdo a la severidad de la infección y al estado clínico del paciente.

- Niños

La mayoría de las infecciones	125mg (1 tableta de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 250mg al día.
Niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado	250mg (1 tableta de 250mg ó 2 tabletas de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

Las tabletas Zinnat no deben destruirse, por lo cual resultan inadecuadas para el tratamiento de pacientes incapaces de deglutir tabletas, como en el caso de niños más pequeños. En los niños puede emplearse la formulación Zinnat en suspensión oral.

No se cuenta con experiencia concerniente al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

- Insuficiencia renal

Acta No. 05 de 2014

Página 300 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 mL/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 mL/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 mL/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Grupo etario.**
- **Nueva Información de seguridad.**
- **Inserto versión GDS24/IPI04 de fecha 09 de Agosto de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS24/IPI04 de fecha 09 de Agosto de 2013**

Nuevas indicaciones:

Zinnat® es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las beta-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat® variará geográficamente y con el

Acta No. 05 de 2014

Página 301 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef®) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral.

En situaciones adecuadas, Zinnat® es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef® (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat® podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat®, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat® sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

Con un régimen terapéutico secuencial, se determina el momento adecuado para realizar el cambio a una terapia oral de acuerdo a la severidad de la infección, al estado clínico del paciente y a la sensibilidad de los microorganismos patógenos implicados. Si no se observa alguna mejoría clínica en el transcurso de 72 horas, entonces se debe seguir administrando el ciclo parenteral del tratamiento.

Nueva información de seguridad:

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Acta No. 05 de 2014

Página 303 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos: Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa
Anaerobios gram positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi*
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos: Staphylococcus spp. incluyendo S. aureus (sólo cultivos meticilina susceptibles)* Streptococcus pneumoniae*
Aerobios gram negativos: Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Providencia spp.
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos: Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides fragilis
Otros: Chlamydia especies Mycoplasma especies Legionella especies





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración oral, la Zinnat[®] es absorbida lentamente en las vías gastrointestinales e hidrolizada rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre, liberando cefuroxima en la circulación.

Se produce una absorción óptima cuando se administra poco después de alguna comida.

Siguiendo a la administración de Zinnat[®] tabletas, se producen concentraciones séricas máximas (2.9 mg/L para una dosis de 125mg, 4.4mg/L para una dosis de 250mg, 7.78 mg/L para una dosis de 500mg y 13.69-14mg/L para una dosis de 1g) en un lapso aproximado de 2.4 horas después de la dosificación con los alimentos.

Distribución: La unión a las proteínas es variable entre 33-50% dependiendo de la metodología usada.

Metabolismo: La cefuroxima no se metaboliza

Eliminación: La vida media en el suero es de 1 - 1.5 horas.

La cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La administración concurrente de probenecid aumenta el área por debajo de la curva del tiempo de concentración sérica media en un 50%.

Insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética de cefuroxima en pacientes con varios grados de insuficiencia renal. La vida media de eliminación de cefuroxima aumenta cuando disminuye la función renal y sirve de base para las recomendaciones de ajustes de dosis en este grupo de pacientes. En pacientes bajo hemodiálisis, cuando menos del 60% de la cantidad total de cefuroxima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis será removida durante un periodo de diálisis de 4 horas. Por lo tanto, debe administrarse una dosis adicional de cefuroxima después de completarse la hemodiálisis.

Datos Preclínicos de Seguridad:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los estudios de toxicidad realizados en animales indicaron que la cefuroxima exhibe un grado bajo de toxicidad, sin la existencia de hallazgos significativos

Nuevo grupo etario:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (varía de 5 a 10 días).
Para propiciar una absorción óptima, Zinnat® debe tomarse después de consumir alimentos.

- **Adultos**

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	125mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospechase neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 20 días

Terapia secuencial:

Neumonía:

1.5 g de Zinacef® administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa (I.V.) o intramuscular (I.M)) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con 500 mg de Zinnat® (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 7 a 10 días.

Exacerbaciones agudas de bronquitis crónica:

750 mg de Zinacef® administrados tres o dos veces al día (vía intravenosa o intramuscular) durante 48 a 72 horas, seguidos por una terapia oral con





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

500mg de Zinnat[®] (cefuroxima axetil) administrados dos veces al día durante 5 a 10 días.

La duración de las terapias tanto parenteral como oral se determina de acuerdo a la severidad de la infección y al estado clínico del paciente.

- Niños

La mayoría de las infecciones	125mg (1 tableta de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 250mg al día.
Niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado	250mg (1 tableta de 250mg ó 2 tabletas de 125mg) administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

Las tabletas Zinnat[®] no deben destruirse, por lo cual resultan inadecuadas para el tratamiento de pacientes incapaces de deglutir tabletas, como en el caso de niños más pequeños. En los niños puede emplearse la formulación Zinnat[®] en suspensión oral.

No se cuenta con experiencia concerniente al uso de Zinnat[®] en niños menores de 3 meses de edad.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta.

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 mL/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 mL/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

<10 mL/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis

**3.3.24. TAPAKLET® 30 mg/5 mL
TAPAKLET® 300 mg/50 mL
TAPAKLET® 100 mg**

Expediente : 20029991/20029992/20029990
Radicado : 2013153331
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL contiene 30 mg de paclitaxel
Cada 50 mL contiene 300 mg de paclitaxel
Cada vial por 16.7 mL contiene 100 mg de paclitaxel

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Cáncer metastásico del ovario resistente a las sales de platino, alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no-pequeñas (NSCLC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polietoxilado, embarazo, lactancia, pacientes con trastornos de conducción cardiaca. Antes del tratamiento los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides y antihistamínicos, se requieren evaluaciones hematológicas periódicas. No debe ser administrado en pacientes con una neutropenia menor de 1500 células/ mm³.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 309 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Aprobación del inserto versión NCDS v 02 (12 de Diciembre de 2011)
- Aprobación de la información para prescribir versión NCDS v 02 (12 de Diciembre de 2011)

Nuevas indicaciones:

- Cáncer de ovario:

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

En quimioterapia de segunda línea de cáncer de ovario, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar basada en platino.

- Cáncer de mama:

En el escenario adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con nódulo positivo después de la terapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la terapia extendida con AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, ya sea en combinación con una antraciclina en pacientes para quienes la terapia con antraciclinas es adecuada, o en combinación con trastuzumab, en pacientes que sobreexpresan el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico (HER- 2) a un nivel de 3+ determinado por inmunohistoquímica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

Paclitaxel está indicado como agente único, para el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento estándar con antraciclinas, o en quienes la terapia con antraciclinas no ha sido adecuada.

Acta No. 05 de 2014

Página 310 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (NSCLC, non-small cell lung cancer):

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos a una intervención quirúrgica potencialmente curativa y/o terapia con radiación.

Nuevas Contraindicaciones:

Paclitaxel está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a paclitaxel, o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con recuento de neutrófilos en condiciones iniciales $<1,500/\text{mm}^3$
- Lactancia

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Administración del fármaco:

Paclitaxel debe administrarse solo bajo la supervisión de un oncólogo calificado en instituciones especializadas en la administración de agentes citotóxicos. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad significativas; por lo tanto, el equipo de soporte adecuado debe estar disponible.

Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H_2 .

Paclitaxel debe administrarse antes de cisplatino cuando se usa en combinación.

En la administración de paclitaxel debe tenerse cuidado especial para evitar la administración intraarterial, dado que estudios en animales que investigaron la tolerancia local, se vieron reacciones graves del tejido tras la administración intraarterial.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se produjeron reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en $<1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una pre





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicación adecuada. Estas reacciones son probablemente mediadas por histamina. En el caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la infusión de paclitaxel debe interrumpirse de inmediato y debe iniciarse tratamiento sintomático. El paciente no debe volver a tratarse con el fármaco.

- Supresión de médula ósea:

La supresión de médula ósea, (principalmente neutropenia), es la toxicidad limitante de dosis. Los recuentos sanguíneos deben controlarse frecuentemente. Los pacientes no deben ser expuestos a un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 100,000/\text{mm}^3$.

- Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en mayor riesgo de toxicidad, especialmente de mielosupresión de grado III-IV. No hay evidencia de que la toxicidad de paclitaxel aumente cuando se administra como una infusión de 3 horas a pacientes con función hepática ligeramente anormal. Si paclitaxel se administra como una infusión por más tiempo, puede verse mayor mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar desarrollo de mielosupresión profunda. No están disponibles datos adecuados para recomendar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No hay datos disponibles para los pacientes con colestasis grave en condiciones iniciales. Paclitaxel no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Trastornos cardíacos:

Raramente se han informado alteraciones graves de la conducción cardíaca en pacientes con paclitaxel en monoterapia. Si los pacientes desarrollan anomalías significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, debe administrarse la terapia adecuada y debe realizarse monitorización cardíaca continua durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel se han observado hipotensión, hipertensión y bradicardia; los pacientes son usualmente asintomáticos y no requieren tratamiento. Se recomienda la monitorización frecuente de signos





vitales, especialmente durante la primera hora de la infusión de paclitaxel. Se observaron eventos cardiovasculares graves con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que en aquellos con cáncer de mama o de ovario.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, debe ponerse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos a tratamiento con paclitaxel en estas combinaciones, deben someterse a evaluación cardíaca en condiciones iniciales (antecedentes, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o estudio MUGA) antes del tratamiento.

La función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando toman decisiones con respecto a la frecuencia de la evaluación de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, incluso asintomática, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de continuar con la terapia contra el potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el daño potencialmente irreversible. Si se administra tratamiento adicional, el monitoreo de la función cardíaca debe ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos).

- Neuropatía periférica:

Aunque la aparición de la neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es raro. En casos graves, se recomienda una reducción de la dosis de 20% para todos los ciclos sucesivos de paclitaxel. La administración de paclitaxel en combinación con cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña y en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea de cáncer de ovario como una infusión de 3 horas dio lugar a una incidencia mayor de neurotoxicidad grave que en pacientes que recibieron paclitaxel solo o ciclofosfamida seguida de cisplatino.

- Colitis pseudomembranosa:

La colitis pseudomembranosa también se ha reportado, en raras ocasiones, incluyendo casos en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico concurrente. Esta reacción debe considerarse en el diagnóstico diferencial de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

casos de diarrea grave o persistente que ocurren durante o poco después del tratamiento con paclitaxel.

- Mucositis:

Si ocurren reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%.

- Protección solar:

Paclitaxel puede causar onicolisis, por lo tanto los pacientes que reciben tratamiento deben utilizar protección solar en manos y pies.

- Reacción en el lugar de inyección:

Al momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación, se recomienda controlar el lugar de infusión estrechamente para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

- Excipientes:

Etanol:

Dado que paclitaxel contiene etanol debe considerarse los efectos posibles sobre el sistema nervioso central y otros efectos.

Aceite de ricino polioxil

El aceite de ricino polioxil puede causar reacciones alérgicas graves.

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Pre-medicación:

Todos los pacientes deben recibir pre-medicación que consiste en corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas del receptor H₂ antes de la administración de paclitaxel, con el fin de prevenir reacciones graves de hipersensibilidad. Dicha pre-medicación puede consistir en:

Tabla 1: Esquema de Pre-medicación

Fármaco	Dosis	Administración antes de Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral o I.V.	Oral: Aprox. 12 y 6 horas I.V.: 30 - 60 min





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Difenhidramina*	50 mg I.V.	30 a 60 minutos
Cimetidina o Ranitidina	300 mg I.V. 50 mg I.V.	30 a 60 minutos

* O un antihistamínico equivalente por ejemplo, clorfenamina 10 mg I.V. o clemastina 2 mg I.V, administrada 30 a 60 minutos antes de paclitaxel

Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja controlar estrechamente el lugar de infusión para detectar posible infiltración durante la administración. Antes de la administración para instrucciones sobre dilución del producto. Paclitaxel debe administrarse por vía intravenosa utilizando un filtro en línea con un diámetro de poro de $\leq 0,22$ micrones.

Ajuste de la dosis:

Las dosis posteriores de paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia individual del paciente. Paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/l$.

Los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ durante un mínimo de 7 días) o neuropatía periférica grave, deben recibir una reducción de la dosis de un 20% para ciclos subsecuentes.

Vía de Administración:

- Para uso intravenoso:

Adultos:

Cáncer de ovario:

Tratamiento de primera línea del cáncer de ovario:

Se recomiendan dos dosificaciones diferentes para el tratamiento de paclitaxel: 175 mg/m^2 de paclitaxel como una infusión intravenosa durante un período de tres horas, seguido después por 75 mg/m^2 de cisplatino y la terapia se repite a intervalos de tres semanas; o se administran 135 mg/m^2 de paclitaxel como una infusión intravenosa durante un período de 24 horas, seguido después por 75 mg/m^2 de cisplatino y el tratamiento se repite a intervalos de 3 semanas.

Acta No. 05 de 2014

Página 315 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cáncer de mama:

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante un periodo de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, después de la terapia con antraciclina y ciclofosfamida.

Quimioterapia de primera línea del carcinoma de mama:

Cuando se usa en combinación con doxorrubicina (50 mg/m^2), paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m^2 , administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 , administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La infusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis subsecuentes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Quimioterapia de segunda línea del carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante 3 horas seguida de 80 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

- Niños:

Paclitaxel no se recomienda para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

- Ancianos: No existen datos relevantes disponibles.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Insuficiencia Renal: No hay datos relevantes disponibles.
- Insuficiencia Hepática:

En el caso de trastornos leves de la función hepática el riesgo de toxicidad (especialmente depresión de médula ósea de grado III–IV) está aumentado.

En caso de insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la tabla siguiente y los pacientes deben controlarse para detectar depresión grave de médula ósea.

Enzimas hepáticas			Dosis de paclitaxel	
Valores de transaminasas	de	Valores de bilirrubina	a una duración de infusión de 3 horas	a una duración de infusión de 24 horas
2- <10× LSN	y	≤1.5 mg/dl	135 mg/m ²	100 mg/m ²
<10× LSN	y	1.5–5 mg/dl	90 mg/m ²	50 mg/m ²
≥10× LSN	o	>5 mg/dl	–	–

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Aprobación del inserto versión NCDS v 02 (12 de Diciembre de 2011)
- Aprobación de la información para prescribir versión NCDS v 02 (12 de Diciembre de 2011)

Nuevas indicaciones:

- **Cáncer de ovario:**

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



En quimioterapia de segunda línea de cáncer de ovario, paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar basada en platino.

- **Cáncer de mama:**

En el escenario adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama con nódulo positivo después de la terapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debe considerarse como una alternativa a la terapia extendida con AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, ya sea en combinación con una antraciclina en pacientes para quienes la terapia con antraciclinas es adecuada, o en combinación con trastuzumab, en pacientes que sobreexpresan el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico (HER- 2) a un nivel de 3+ determinado por inmunohistoquímica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

Paclitaxel está indicado como agente único, para el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento estándar con antraciclinas, o en quienes la terapia con antraciclinas no ha sido adecuada.

- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (NSCLC, non-small cell lung cancer):**

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas en pacientes que no son candidatos a una intervención quirúrgica potencialmente curativa y/o terapia con radiación.

Nuevas Contraindicaciones:

Paclitaxel está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad a paclitaxel, o a cualquiera de los excipientes.**
- **Pacientes con recuento de neutrófilos en condiciones iniciales $<1,500/\text{mm}^3$**
- **Lactancia**



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Administración del fármaco:

Paclitaxel debe administrarse solo bajo la supervisión de un oncólogo calificado en instituciones especializadas en la administración de agentes citotóxicos. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad significativas; por lo tanto, el equipo de soporte adecuado debe estar disponible.

Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂.

Paclitaxel debe administrarse antes de cisplatino cuando se usa en combinación.

En la administración de paclitaxel debe tenerse cuidado especial para evitar la administración intraarterial, dado que estudios en animales que investigaron la tolerancia local, se vieron reacciones graves del tejido tras la administración intraarterial.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Se produjeron reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada en <1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una pre medicación adecuada. Estas reacciones son probablemente mediadas por histamina. En el caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la infusión de paclitaxel debe interrumpirse de inmediato y debe iniciarse tratamiento sintomático. El paciente no debe volver a tratarse con el fármaco.

- Supresión de médula ósea:

La supresión de médula ósea, (principalmente neutropenia), es la toxicidad limitante de dosis. Los recuentos sanguíneos deben controlarse frecuentemente. Los pacientes no deben ser expuestos a un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,500/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 100,000/\text{mm}^3$.

- Insuficiencia hepática:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden estar en mayor riesgo de toxicidad, especialmente de mielosupresión de grado III-IV. No hay evidencia de que la toxicidad de paclitaxel aumente cuando se administra como una infusión de 3 horas a pacientes con función hepática ligeramente anormal. Si paclitaxel se administra como una infusión por más tiempo, puede verse mayor mielosupresión en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar desarrollo de mielosupresión profunda. No están disponibles datos adecuados para recomendar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No hay datos disponibles para los pacientes con colestasis grave en condiciones iniciales. Paclitaxel no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Trastornos cardíacos:

Raramente se han informado alteraciones graves de la conducción cardíaca en pacientes con paclitaxel en monoterapia. Si los pacientes desarrollan anomalías significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, debe administrarse la terapia adecuada y debe realizarse monitorización cardíaca continua durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel se han observado hipotensión, hipertensión y bradicardia; los pacientes son usualmente asintomáticos y no requieren tratamiento. Se recomienda la monitorización frecuente de signos vitales, especialmente durante la primera hora de la infusión de paclitaxel. Se observaron eventos cardiovasculares graves con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que en aquellos con cáncer de mama o de ovario.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico, debe ponerse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos a tratamiento con paclitaxel en estas combinaciones, deben someterse a evaluación cardíaca en condiciones iniciales (antecedentes, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o estudio MUGA) antes del tratamiento.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m^2) de antraciclina administrada cuando toman decisiones con respecto a la frecuencia de la evaluación de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, incluso asintomática, los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de continuar con la terapia contra el potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el daño potencialmente irreversible. Si se administra tratamiento adicional, el monitoreo de la función cardíaca debe ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos).

- **Neuropatía periférica:**

Aunque la aparición de la neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es raro. En casos graves, se recomienda una reducción de la dosis de 20% para todos los ciclos sucesivos de paclitaxel. La administración de paclitaxel en combinación con cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña y en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea de cáncer de ovario como una infusión de 3 horas dio lugar a una incidencia mayor de neurotoxicidad grave que en pacientes que recibieron paclitaxel solo o ciclofosfamida seguida de cisplatino.

- **Colitis pseudomembranosa:**

La colitis pseudomembranosa también se ha reportado, en raras ocasiones, incluyendo casos en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico concurrente. Esta reacción debe considerarse en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que ocurren durante o poco después del tratamiento con paclitaxel.

- **Mucositis:**

Si ocurren reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse en un 25%.

- **Protección solar:**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Paclitaxel puede causar onicolisis, por lo tanto los pacientes que reciben tratamiento deben utilizar protección solar en manos y pies.

- Reacción en el lugar de inyección:

Al momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación, se recomienda controlar el lugar de infusión estrechamente para detectar una posible infiltración durante la administración del fármaco.

- Excipientes:

Etanol:

Dado que paclitaxel contiene etanol debe considerarse los efectos posibles sobre el sistema nervioso central y otros efectos.

Aceite de ricino polioxil

El aceite de ricino polioxil puede causar reacciones alérgicas graves.

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Pre-medicación:

Todos los pacientes deben recibir pre-medicación que consiste en corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas del receptor H₂ antes de la administración de paclitaxel, con el fin de prevenir reacciones graves de hipersensibilidad. Dicha pre-medicación puede consistir en:

Tabla 1: Esquema de Pre-medicación

Fármaco	Dosis	Administración antes de Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral o I.V.	Oral: Aprox. 12 y 6 horas I.V.: 30 - 60 min
Difenhidramina*	50 mg I.V.	30 a 60 minutos
Cimetidina o Ranitidina	300 mg I.V. 50 mg I.V.	30 a 60 minutos

*** O un antihistamínico equivalente por ejemplo, clorfenamina 10 mg I.V. o clemastina 2 mg I.V, administrada 30 a 60 minutos antes de paclitaxel**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dada la posibilidad de extravasación, se aconseja controlar estrechamente el lugar de infusión para detectar posible infiltración durante la administración.

Antes de la administración, para instrucciones sobre dilución del producto, paclitaxel debe administrarse por vía intravenosa utilizando un filtro en línea con un diámetro de poro de $\leq 0,22$ micrones.

Ajuste de la dosis:

Las dosis posteriores de paclitaxel deben administrarse de acuerdo a la tolerancia individual del paciente. Paclitaxel no debe volver a administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/L$.

Los pacientes que experimentan neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ durante un mínimo de 7 días) o neuropatía periférica grave, deben recibir una reducción de la dosis de un 20% para ciclos subsecuentes.

Vía de Administración:

- Para uso intravenoso:

Adultos:

Cáncer de ovario:

Tratamiento de primera línea del cáncer de ovario:

Se recomiendan dos dosificaciones diferentes para el tratamiento de paclitaxel: 175 mg/m^2 de paclitaxel como una infusión intravenosa durante un período de tres horas, seguido después por 75 mg/m^2 de cisplatino y la terapia se repite a intervalos de tres semanas; o se administran 135 mg/m^2 de paclitaxel como una infusión intravenosa durante un período de 24 horas, seguido después por 75 mg/m^2 de cisplatino y el tratamiento se repite a intervalos de 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cáncer de mama:

Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante un periodo de 3 horas cada 3 semanas durante cuatro ciclos, después de la terapia con antraciclina y ciclofosfamida.

Quimioterapia de primera línea del carcinoma de mama:

Cuando se usa en combinación con doxorrubicina (50 mg/m^2), paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorrubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m^2 , administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 , administrada por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. La infusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis subsecuentes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Quimioterapia de segunda línea del carcinoma de mama:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado:

La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m^2 administrada durante 3 horas seguida de 80 mg/m^2 de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

- Niños:

Paclitaxel no se recomienda para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

- Ancianos: No existen datos relevantes disponibles.

- Insuficiencia Renal: No hay datos relevantes disponibles.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Insuficiencia Hepática:

En el caso de trastornos leves de la función hepática el riesgo de toxicidad (especialmente depresión de médula ósea de grado III–IV) está aumentado.

En caso de insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la tabla siguiente y los pacientes deben controlarse para detectar depresión grave de médula ósea.

Enzimas hepáticas			Dosis de paclitaxel	
Valores de transaminasas	de	Valores de bilirrubina	a una duración de infusión de 3 horas	a una duración de infusión de 24 horas
2- <10× LSN	y	≤1.5 mg/dl	135 mg/m ²	100 mg/m ²
<10× LSN	y	1.5–5 mg/dl	90 mg/m ²	50 mg/m ²
≥10× LSN	o	>5 mg/dl	–	–

3.3.25. ROBITUSSIN® FORTE

Expediente : 20053054
Radicado : 2013153882
Fecha : 20/12/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 5 mL contienen guaifenesina 100 mg, hidrobromuro de dextrometorfano 15 mg

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Expectorante y antitusivo. Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca (no productiva).

Contraindicaciones: No administrar en niños menores de 2 años. Hipersensibilidad a la guaifenesina y al dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina IMAO. Si está inseguro de que la medicina que está





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tomando contiene un IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Precauciones y Advertencias: No administrar este producto para tos persistente o crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema o si la tos está acompañada de excesiva flema, a menos que sea formulado por un médico. Si la tos persiste por más de una semana o está acompañada de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, suspenda el medicamento y consulte a un médico. La tos persistente puede ser signo de una condición seria. Si usted está en embarazo o lactando consulte a su médico antes de usar este producto. Niños de 2 a 12 años: Consulte a su médico antes de suministrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia médica inmediata.

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

- Modificación de indicaciones
- Aprobación del Resumen de las características del producto SPC versión 3.0 de diciembre 05 de 2013.

Nuevas indicaciones:

Expectorante y antitusivo: Ayuda a aflojar la flema (mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea más productiva. Ayuda a aliviar la congestión del pecho. Alivio temporal de la tos seca.

CONCEPTO: Revisando la documentación allegada y la indicación solicitada para el producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debe reevaluarse la asociación de principios activos para este producto y la indicación para el mismo, teniendo en cuenta que son contradictorios en su acción terapéutica. En virtud de lo anterior, la Sala recomienda la reformulación del producto.

3.3.26. ZINNAT® SUSPENSIÓN 250 mg/5 mL.

Expediente : 218560

Acta No. 05 de 2014

Página 326 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2013153352
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión reconstituida contienen axetilo de cefuroxima equivalente a 5 g de cefuroxima

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Precauciones y Advertencias: Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos. Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de candida. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococci* y *Clostridium difficile*), lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento. Al utilizar antibióticos de amplio espectro, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa, por lo cual es importante considerar su diagnóstico en

Acta No. 05 de 2014

Página 327 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos. Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la *espiroqueta borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme. La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Embarazo y lactancia: No existen indicios experimentales de efectos embriopáticos o teratogénicos atribuibles a Zinnat pero, al igual que todos los fármacos, debe administrarse con precaución durante los primeros meses de embarazo. La formulación Zinnat se excreta en la leche materna, por lo cual se debe tener precaución al administrar Zinnat a madres lactantes.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones.
- Aprobación de nueva Información de seguridad.
- Modificación de Grupo etario.
- Aprobación del Inserto versión GDS24/IP104 de fecha 09 de Agosto de 2013
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS24/IP104 de fecha 09 de Agosto de 2013.

Nuevas indicaciones:

Zinnat es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β ($\square$ beta) $\square$ -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Acta No. 05 de 2014

Página 328 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos. Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat podría ocasionar la proliferación de *Candida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococos* y *Clostridium difficile*) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.





Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones Zinnat en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria

Nueva Información de seguridad:

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos:



Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina
Haemophilus parainfluenzae*
Moraxella catarrhalis*
Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas
Anaerobios gram positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi*
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos: Staphylococcus spp. incluyendo S. aureus (sólo cultivos metilina susceptibles)* Streptococcus pneumoniae*
Aerobios gram negativos: Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp.
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos: Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides fragilis
Otros: Chlamydia especies Mycoplasma especies Legionella especies

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración oral, Zinnat es absorbido de las vías gastrointestinales e hidrolizado rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre, liberando cefuroxima en la circulación.

La absorción de la cefuroxima se ve optimizada en presencia de alimentos.

Siguiendo a la administración de Zinnat tabletas, los niveles pico séricos (2.9 mg/l para dosis de 125 mg, 4.4 mg/l para dosis de 250 mg, 7.7 mg/l para dosis

Acta No. 05 de 2014

Página 332 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de 500 mg y 13.6 mg/l para dosis de 1 g) ocurre aproximadamente 2.4 horas después de la administración con alimentos.

La tasa de absorción de la cefuroxima, a partir de la formulación en suspensión comparada con las tabletas, es reducida y conduce a una disminución ulterior en las concentraciones séricas máximas y en la biodisponibilidad sistémica (4-17% menos).

Distribución: La unión a las proteínas es variable entre 33-50% dependiendo de la metodología usada.

Metabolismo: La cefuroxima no es metabolizada.

Eliminación: La vida media en el suero es de 1 - 1.5 horas.

La cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La administración concurrente de probenecid aumenta el área por debajo de la curva del tiempo de concentración sérica media en un 50%.

Insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética de cefuroxima en pacientes con varios grados de insuficiencia renal. La vida media de eliminación de cefuroxima aumenta cuando disminuye la función renal y sirve de base para las recomendaciones de ajustes de dosis en este grupo de pacientes. En pacientes bajo hemodiálisis, cuando menos el 60% de la cantidad total de cefuroxima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis será removida durante un periodo de diálisis de 4 horas. Por lo tanto, debe administrarse una dosis adicional de cefuroxima después de completarse la hemodiálisis.

- Instrucciones para utilizar la jeringa dosificadora:

1. Retire la tapa del frasco e inserte el ensamble jeringa-collar en el cuello del frasco. Presiónelo completamente hacia abajo hasta que el collar se ajuste firmemente en el cuello.

Invierta la botella y la jeringa.

2. Tire del émbolo hacia arriba del barril de la jeringa, hasta que el reborde de éste coincida con la marca del émbolo correspondiente a la dosis requerida.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3. Voltee la botella y la jeringa a una posición hacia arriba. Sujetando la jeringa y el émbolo para asegurar que el émbolo no se mueva, retire la jeringa del frasco dejando el collar plástico en el cuello del frasco.
 4. Con el paciente sentado en posición erecta, coloque la punta de la jeringa en el interior de su boca, dirigiéndola a la parte interna de la mejilla.
 5. Presione lentamente el émbolo de la jeringa para expulsar el medicamento sin ocasionar atragantamiento. NO expulse el medicamento en forma de chorro.
 6. Después de administrar la dosis, coloque nuevamente la tapa del frasco sin retirar el collar de plástico. Desmonte la jeringa y lávela minuciosamente en agua potable fresca. Deje que el émbolo y el barril se sequen naturalmente.
- Instrucciones para reconstituir la suspensión de los sobres
 1. Vacíe los gránulos del sobre en un vaso.
 2. Adicione un pequeño volumen de agua.
 3. Mezcle bien y beba inmediatamente

Nueva Dosificación y Grupo etario:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (Varía de 5 a 10 días).
Para propiciar una absorción óptima, Zinnat debe tomarse con alimentos.

- Adultos

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	125mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g

Acta No. 05 de 2014

Página 334 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad. 500mg dos veces al día durante 20 días

- Niños:

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de Zinnat en niños menores de 3 meses de edad.

En lactantes y niños, podría ser preferible ajustar la dosificación de acuerdo con el peso corporal o la edad. En los lactantes y niños de 3 meses a 12 años de edad, la dosis consiste en 10mg/kg administrados dos veces al día para el tratamiento de la mayoría de las infecciones, hasta un máximo de 250mg al día. En el tratamiento de la otitis media, o infecciones de grado más severo, la dosis recomendada consiste en 15mg/kg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5ml ó 250mg/5ml, mediante cucharas medidoras (5ml), y de los sobres para dosis simples de 125mg ó 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento de la mayoría de las infecciones:



Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg g	250mg g
3- 6 meses	4 - 6	40 - 60	½	-
6 meses - 2 años	6 - 12	60 - 120	½ - 1	-
2 - 12 años	12 -mas de 20	125	1	½

Dosificación de 15mg/kg para el tratamiento de la otitis media e infecciones más graves:

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125mg g	250mg g
3- 6 meses	4 - 6	60 - 90	½	-
6 meses - 2 años	6 - 12	90 - 180	1 - 1½	½
2 - 12 años	12 - mas de 20	180-250	1½ - 2	½ - 1

Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes (referirse a las tablas de dosificación que se muestran a continuación).



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en mL o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrado s dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrado s dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrado s dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrado s dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

La formulación Zinnat también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.



- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción mas lenta (véase la tabla siguiente).

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 mL/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 mL/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 mL/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Nueva Información de seguridad.**
- **Nuevas Instrucciones para utilizar la jeringa dosificadora**
- **Modificación de Grupo etario.**
- **Aprobación del Inserto versión GDS24/IP104 de fecha 09 de Agosto de 2013**
- **Aprobación de la Información para prescribir versión GDS24/IP104 de fecha 09 de Agosto de 2013.**



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas indicaciones:

Zinnat® es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las β ($\square$ beta) $\square$ -lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles.

Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: Infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: Neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica
- Infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: Pielonefritis, cistitis y uretritis.
- Infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: Furunculosis, pioderma e impétigo.
- Gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis.
- Tratamiento de la enfermedad de Lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 339 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se indica un cuidado especial en aquellos pacientes que hayan experimentado alguna reacción alérgica a las penicilinas o a otros agentes betalactámicos.

Como ocurre con otros antibióticos, el uso de Zinnat® podría ocasionar la proliferación de *Cándida*. El uso prolongado puede resultar en proliferación de organismos no sensibles (p.ej. *Enterococos* y *Clostridium difficile*) lo cual podría demandar la interrupción del tratamiento.

Al utilizar antibióticos, han surgido comunicaciones de colitis pseudomembranosa y puede variar en gravedad desde leves hasta que amenacen la vida. Por lo cual es importante considerar su diagnóstico en aquellos pacientes que desarrollen diarrea grave durante o después del uso de antibióticos.

Si ocurre diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento y continuar con el estudio del paciente.

Al tratar a pacientes diabéticos, se debe tomar en cuenta el contenido de sacarosa de las formulaciones Zinnat® en suspensión y en gránulos y, asimismo, se deben hacer recomendaciones adecuadas.

Después de proporcionar un tratamiento de la enfermedad de Lyme con Zinnat, se ha observado la reacción Jarisch-Herxheimer. Se produce directamente de la actividad bactericida de Zinnat® sobre el microorganismo que ocasiona la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Se debe tranquilizar a los pacientes haciéndoles saber que esta reacción representa una consecuencia común y de resolución espontánea del tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme.

La formulación Zinnat® en suspensión contiene aspartame, la cual es una fuente de fenilalanina, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria

Nueva Información de seguridad:

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

Acta No. 05 de 2014

Página 340 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
Especies comúnmente sensibles
Aerobios gram positivos: Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
Aerobios gram negativos: Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa
Anaerobios gram positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Espiroquetas: Borrelia burgdorferi*
Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema
Aerobios gram positivos: Staphylococcus spp. incluyendo S. aureus (sólo cultivos meticilina susceptibles)* Streptococcus pneumoniae*
Aerobios gram negativos: Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae



Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp.
Anaerobios gram positivos: Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
Microorganismos con resistencia intrínseca
Aerobios gram positivos: Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
Aerobios gram negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobios gram positivos: Clostridium difficile
Anaerobios gram negativos: Bacteroides fragilis



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Otros:

Chlamydia especies

Mycoplasma especies

Legionella especies

Farmacocinética:

Absorción:

Después de su administración oral, Zinnat® es absorbido de las vías gastrointestinales e hidrolizado rápidamente en la mucosa intestinal y en la sangre, liberando cefuroxima en la circulación.

La absorción de la cefuroxima se ve optimizada en presencia de alimentos.

Siguiendo a la administración de Zinnat® tabletas, los niveles pico séricos (2.9 mg/L para dosis de 125 mg, 4.4 mg/L para dosis de 250 mg, 7.7 mg/L para dosis de 500 mg y 13.6 mg/L para dosis de 1 g) ocurre aproximadamente 2.4 horas después de la administración con alimentos.

La tasa de absorción de la cefuroxima, a partir de la formulación en suspensión comparada con las tabletas, es reducida y conduce a una disminución ulterior en las concentraciones séricas máximas y en la biodisponibilidad sistémica (4-17% menos).

Distribución: La unión a las proteínas es variable entre 33-50% dependiendo de la metodología usada.

Metabolismo: La cefuroxima no es metabolizada.

Eliminación: La vida media en el suero es de 1 - 1.5 horas.

La cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La administración concurrente de probenecid aumenta el área por debajo de la curva del tiempo de concentración sérica media en un 50%.

Insuficiencia renal:

Se ha investigado la farmacocinética de cefuroxima en pacientes con varios grados de insuficiencia renal. La vida media de eliminación de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cefuroxima aumenta cuando disminuye la función renal y sirve de base para las recomendaciones de ajustes de dosis en este grupo de pacientes. En pacientes bajo hemodiálisis, cuando menos el 60% de la cantidad total de cefuroxima presente en el cuerpo al inicio de la diálisis será removida durante un periodo de diálisis de 4 horas. Por lo tanto, debe administrarse una dosis adicional de cefuroxima después de completarse la hemodiálisis.

Nuevas Instrucciones para utilizar la jeringa dosificadora:

1. Retire la tapa del frasco e inserte el ensamble jeringa-collar en el cuello del frasco. Presiónelo completamente hacia abajo hasta que el collar se ajuste firmemente en el cuello.

Invierta la botella y la jeringa.

2. Tire del émbolo hacia arriba del barril de la jeringa, hasta que el reborde de éste coincida con la marca del émbolo correspondiente a la dosis requerida.
3. Voltee la botella y la jeringa a una posición hacia arriba. Sujetando la jeringa y el émbolo para asegurar que el émbolo no se mueva, retire la jeringa del frasco dejando el collar plástico en el cuello del frasco.
4. Con el paciente sentado en posición erecta, coloque la punta de la jeringa en el interior de su boca, dirigiéndola a la parte interna de la mejilla.
5. Presione lentamente el émbolo de la jeringa para expulsar el medicamento sin ocasionar atragantamiento. NO expulse el medicamento en forma de chorro.
6. Después de administrar la dosis, coloque nuevamente la tapa del frasco sin retirar el collar de plástico. Desmonte la jeringa y lávela minuciosamente en agua potable fresca. Deje que el émbolo y el barril se sequen naturalmente.

• Instrucciones para reconstituir la suspensión de los sobres

7. Vacíe los gránulos del sobre en un vaso.
8. Adicione un pequeño volumen de agua.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

9. Mezcle bien y beba inmediatamente

Nueva Dosificación y Grupo etario:

El ciclo ordinario de la terapia es de siete días (Varía de 5 a 10 días).
Para propiciar una absorción óptima, Zinnat® debe tomarse con alimentos.

- **Adultos**

La mayoría de las infecciones	250mg dos veces al día
Infecciones urinarias	125mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado leve a moderado, p.ej., bronquitis	250mg dos veces al día
Infecciones de las vías respiratorias inferiores de grado más severo, o en caso de sospecharse neumonía	500mg dos veces al día
Pielonefritis	250mg dos veces al día
Gonorrea sin complicaciones	Dosis simple de 1g
Enfermedad de Lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad.	500mg dos veces al día durante 20 días

- **Niños:**

Cuando sea preferible prescribir una dosis fija, la dosis recomendada para la mayoría de las infecciones consistirá en 125mg administrados dos veces al día. En niños de dos años de edad o mayores que padezcan otitis media, o que presenten infecciones más severas según sea adecuado, la dosis consiste en 250mg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

No se dispone de datos de pruebas clínicas concernientes al uso de Zinnat® en niños menores de 3 meses de edad.

En lactantes y niños, podría ser preferible ajustar la dosificación de acuerdo con el peso corporal o la edad. En los lactantes y niños de 3 meses a 12 años de edad, la dosis consiste en 10mg/kg administrados dos veces al día para el tratamiento de la mayoría de las infecciones, hasta un máximo de 250mg al día. En el tratamiento de la otitis media, o infecciones de grado más severo, la dosis recomendada consiste en





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

15mg/kg administrados dos veces al día, hasta un máximo de 500mg al día.

Las siguientes dos tablas, divididas por grupos de edad y peso corporal, sirven como directriz para practicar una administración simplificada de la suspensión para dosis múltiples de 125mg/5mL ó 250mg/5mL, mediante cucharas medidoras (5mL), y de los sobres para dosis simples de 125mg ó 250mg.

Dosificación de 10mg/kg para el tratamiento de la mayoría de las infecciones:

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125m g	250m g
3- 6 meses	4 - 6	40 - 60	½	-
6 meses - 2 años	6 - 12	60 - 120	½ - 1	-
2 - 12 años	12 -mas de 20	125	1	½

Dosificación de 15mg/kg para el tratamiento de la otitis media e infecciones más graves:

Edad	Intervalo de peso corporal aproximado (kg)	Dosis en mg administrados dos veces al día	No. de cucharas medidoras (5ml) o sobres por dosis	
			125m g	250m g
3- 6 meses	4 - 6	60 - 90	½	-





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

6 meses - 2 años	6 - 12	90 - 180	1 - 1½	½
2 - 12 años	12 - mas de 20	180-250	1½ - 2	½ - 1

Para optimizar el cumplimiento terapéutico y mejorar la precisión de la dosificación de los niños muy pequeños, existe la posibilidad de suministrar una jeringa dosificadora con un frasco de dosis múltiples que contenga 50 ml de suspensión. Sin embargo, la dosificación mediante cucharadas debe considerarse como una opción más favorable si el niño es capaz de tomar el medicamento a través de la cuchara.

Si se requiere, también se puede emplear la jeringa dosificadora en niños más grandes (referirse a las tablas de dosificación que se muestran a continuación).

Las dosis recomendadas para administrarse a través de la jeringa dosificadora para uso pediátrico se expresan en mL o mg y, asimismo, se agrupan en las siguientes tablas con respecto al peso corporal.

10mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada dos veces al día (mg)	Dosis de 125mg/5ml administrados dos veces al día (ml)	Dosis de 250mg/5ml administrados dos veces al día (ml)
4	40	1.6	0.8
6	60	2.4	1.2
8	80	3.2	1.6
10	100	4.0	2.0
12	120	4.8	2.4
14	140	5.6	2.8

15 mg/kg/dosis (Jeringa dosificadora para uso pediátrico)

Peso corporal del niño (kg)	Dosis administrada a dos veces	Dosis de 125mg/5ml administrada	Dosis de 250mg/5ml administrada
-----------------------------	--------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

	al día (mg)	os veces al día (ml)	dos veces al día (ml)
4	60	2.4	1.2
6	90	3.6	1.8
8	120	4.8	2.4
10	150	6.0	3.0
12	180	7.2	3.6
14	210	8.4	4.2

La formulación Zinnat[®] también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef[®]) para administración parenteral. Esto permite reemplazar la terapia parenteral con Zinnat[®] por una terapia oral, en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de tratamiento parenteral a tratamiento oral.

- Insuficiencia renal

La cefuroxima es primariamente excretada por riñón. En pacientes con insuficiencia renal importante se recomienda que se reduzca la dosis de cefuroxima para compensar su excreción más lenta (véase la tabla siguiente).

Aclaramiento de creatinina	T _{1/2} (horas)	Dosis recomendada
≥30 mL/min	1.4 - 2.4	No es necesario un ajuste de dosis (la dosis estándar de 125 mg a 500 mg dos veces al día)
10-29 mL/min	4.6	La dosis estándar individual dada cada 24 horas
<10 mL/min	16.8	La dosis estándar individual dada cada 48 horas
Durante hemodiálisis	2 – 4	Una dosis estándar individual adicional debe darse al final da cada diálisis



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.3.27. HEXABRIX® 320

Expediente : 23657
Radicado : 13109860
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Inversiones Ajoveco S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene ácido ioxáglico 53,33 g equivalente a ioxagalato de sodio 19,65 g, meglumina (5,235 g) equivalente a ioxagalato de meglumina 39,3 g, los dos anteriores equivalentes a yodo 32 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medio de contraste para urografía, angiografía cerebral coronaria, arteriografía, histerosalpingografía, examen del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones: Antecedentes alérgicos y de hipersensibilidad al yodo, a los principios activos o a sus componentes o su uso en el espacio subaracnoideo; puede causar convulsiones y muerte. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática severa, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria grave o tirotoxicosis.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 48 de 2012, numeral 3.3.7, en el sentido de allegar el inserto, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 32092203200_CO, 2 13/12/2011.

Nuevas Contraindicaciones:

Hexabrix 320 está contraindicado en mielografía. La histerosalpingografía no se debe realizar durante el período menstrual; en pacientes embarazadas, en pacientes con infección conocida en cualquier parte del tracto genital, o en pacientes en los que la conización cervical o legrado ha sido realizada dentro de 30 días. No debe realizarse Artrografía si hay infección cerca o en la articulación.

Acta No. 05 de 2014

Página 349 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Alergia al yodo o a otro constituyente del producto.

Este medicamento NO debe utilizarse para exámenes radiológicos de espacios subaracnoideos, a nivel de meninges (mielografía, sacroradiculografía, etc)

En caso de duda, es imprescindible consultar a su médico o farmacéutico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 48 de 2012, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 32092203200_CO, 2 13/12/2011.

Nuevas Contraindicaciones:

Hexabrix® 320 está contraindicado en mielografía. La histerosalpingografía no se debe realizar durante el período menstrual; en pacientes embarazadas, en pacientes con infección conocida en cualquier parte del tracto genital, o en pacientes en los que la conización cervical o legrado ha sido realizada dentro de 30 días. No debe realizarse Artrografía si hay infección cerca o en la articulación.

Alergia al yodo o a otro constituyente del producto.

Este medicamento NO debe utilizarse para exámenes radiológicos de espacios subaracnoideos, a nivel de meninges (mielografía, sacroradiculografía, etc)

En caso de duda, es imprescindible consultar a su médico o farmacéutico.

3.3.28. SEROXAT CR 12.5 mg SEROXAT CR 25 mg

Expediente : 19938740/19938739

Radicado : 13110151

Fecha : 19/12/2013

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2014

Página 350 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

Cada Tableta contiene paroxetina clorhidrato hemidratado equivalente a paroxetina 12,5 mg.

Cada Tableta contiene paroxetina clorhidrato hemidratado equivalente a paroxetina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años. Hipersensibilidad a la paroxetina. Enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, alcohol, pacientes que requieren ánimo vigilante.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.11, en el sentido de aclarar que la información contenida en la sección de indicaciones y que hace referencia al uso del medicamento en niños y adolescentes, no permite inferir siquiera que dicho medicamento pueda ser utilizado en esta población. Por el contrario, de la lectura del aparte pertinente de esta sección se desprende, sin lugar a duda, que el producto no debe ser administrado en niños y adolescentes, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones.
- Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir GDS38/IP18 fecha de emisión 06 de agosto de 2013
- Inserto GDS38/IP18 fecha de emisión 06 de agosto de 2013

Adicionalmente el interesado aclara que el documento de información para prescribir e inserto GDS38/IP18 de fecha 6 de agosto de 2013, contiene además toda la información sobre seguridad requerida en el concepto contenido en Acta No. 38 de 2012 numeral 3.7.23 y que dio origen al llamado a revisión de oficio de los productos Seroxat.

Acta No. 05 de 2014

Página 351 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**
- **Información para prescribir GDS38/IPI18 fecha de emisión 06 de agosto de 2013**
- **Inserto GDS38/IPI18 fecha de emisión 06 de agosto de 2013**

Nuevas Indicaciones:

- **Adultos:**

Trastorno Depresivo Mayor:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Trastorno de Pánico:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por tanto, si la formulación Seroxat CR en tabletas va a emplearse en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social durante períodos extensos, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la formulación Seroxat CR en cada uno de los pacientes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación Seroxat CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

La eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación Seroxat IR en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de Seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

La seguridad y la eficacia de Seroxat no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (incluida la linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), ni dentro de los 14 días posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir una terapia con inhibidores de la MAO dentro de un plazo de 14 días semanas posterior a la suspensión de la terapia con la formulación Seroxat CR en tabletas.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina es capaz de elevar las concentraciones plasmáticas de tioridazina. La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo QTc, con arritmia ventricular grave asociada, como torsades de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y muerte súbita.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con pimozida.

Nuevas Precauciones y Advertencias:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación Seroxat CR se contraindica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con Seroxat en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Seroxat que en los tratados con placebo. Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

- Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos:

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con Seroxat CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 - 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba Seroxat, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser morbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Embarazo y lactancia

- Acatisia:

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de Seroxat, u otros ISRSs, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

- Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno:

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con Seroxat, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con Seroxat e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación Seroxat no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

- Uso con fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan – Hypecurium perforatum) en combinación con Seroxat CR.

- Trastorno Maníaco y Bipolar:

Acta No. 05 de 2014

Página 356 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

- **Tamoxifeno:**

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con Seroxat, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6. Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

- **Fractura de huesos:**

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con Seroxat, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

- **Inhibidores de la Monoaminoxidasa:**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento con Seroxat CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de Seroxat CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

- Insuficiencia renal/hepática:

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

- Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación Seroxat CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

- Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

- TEC

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

- Glaucoma

Como ocurre con otros ISRSs, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

- Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

- Hemorragia





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

- Trastornos cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

- Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros pocos días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (2-3 meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de Seroxat cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con Seroxat, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: Inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

- Pacientes que requieren ánimo vigilante.
- Alcohol:

No ingerir bebidas alcohólicas. La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de Seroxat y alcohol.

3.3.29. SEROXAT 20 mg TABLETAS.

Expediente : 218588
Radicado : 13110152
Fecha : 2012/09/12
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene paroxetina hemidrato equivalente a paroxetina base 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la depresión. Prevención de recaídas en la depresión, en el desorden obsesivo compulsivo, en el desorden de pánico y en el desorden de ansiedad social / fobia social. Coadyuvante en el manejo del stress post-traumático.

Acta No. 05 de 2014

Página 360 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños menores de 12 años, hipersensibilidad a la paroxetina, enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, pacientes que requieren ánimo vigilante, no ingerir alcohol.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.10, en el sentido de aclarar que la información contenida en la sección de indicaciones y que hace referencia al uso del medicamento en niños y adolescentes, no permite inferir siquiera que dicho medicamento pueda ser utilizado en esta población. Por el contrario, de la lectura del aparte pertinente de esta sección se desprende, sin lugar a duda, que el producto no debe ser administrado en niños y adolescentes, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación del los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones.
- Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión GDS38/IPI24 de fecha 6 de agosto de 2013, con los cambios propuestos.
- Inserto versión GDS38/IPI24 de fecha 6 de agosto de 2013, con los cambios propuestos.

Adicionalmente el interesado aclara que el documento de información para prescribir e inserto GDS38/IPI24 de fecha 6 de agosto de 2013, contiene además toda la información sobre seguridad requerida en el concepto contenido en Acta No. 38 de 2012 numeral 3.7.23 y que dio origen al llamado a revisión de oficio de los productos Seroxat.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.**

Acta No. 05 de 2014

Página 361 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Información para prescribir versión GDS38/IPI24 de fecha 6 de agosto de 2013, con los cambios propuestos.
- Inserto versión GDS38/IPI24 de fecha 6 de agosto de 2013, con los cambios propuestos.

Nuevas Indicaciones:

- **Adultos**

Depresión:

Tratamiento de los síntomas de la enfermedad depresiva de todos los tipos, incluyendo depresión reactiva y severa y depresión acompañada por ansiedad. Después de una respuesta satisfactoria inicial, la continuación de la terapia con Seroxat[®] es eficaz en prevenir la recurrencia de la Depresión.

Trastornos de Ansiedad:

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Pánico con o sin agorafobia.

Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

Tratamiento de los síntomas y prevención de la recurrencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada.

Tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las Indicaciones:

El uso de Seroxat[®] no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de Seroxat[®] en el tratamiento de la depresión en esta población.

La seguridad y eficacia de Seroxat[®] no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y sus excipientes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Seroxat no debe usarse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (incluida linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) ni dentro de los 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO. De igual manera, el tratamiento con inhibidores de la MAO no debe instaurarse dentro de los 14 días después del cese de la terapia con Seroxat®.

Seroxat no debe usarse en combinación con tioridazina porque, igual que con otros fármacos que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina puede elevar las concentraciones plasmáticas de la tioridazina. La administración de tioridazina sola puede producir prolongación del intervalo QTc con arritmia ventricular grave asociada, tal como taquiarritmia helicoidal (torsades de pointes) y muerte súbita. Seroxat® no debe emplearse en combinación con pimozida

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación Seroxat® se contraindica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con Seroxat® en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Seroxat® que en los tratados con placebo. Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

- Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos:

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento con Seroxat[®]. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 - 64 años de edad y ≥65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba Seroxat[®], estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser morbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

- Embarazo y lactancia

- Acatisia:

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de Seroxat[®], u otros ISRSs, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

- Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno:

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con Seroxat[®], en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con



posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con Seroxat® e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación Seroxat® no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

- **Uso con fármacos serotoninérgicos:**

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan – *Hypecurium perforatum*) en combinación con Seroxat®.

- **Trastorno Maníaco y Bipolar:**

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

- **Tamoxifeno:**

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de mortalidad por cáncer de



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con Seroxat[®], como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6. Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

- **Fractura de huesos:**

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con Seroxat[®], se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

- **Inhibidores de la Monoaminoxidasa:**

El tratamiento con Seroxat[®] debe iniciarse cuidadosamente, cuando menos 14 días después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de Seroxat[®] debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

- **Insuficiencia renal/hepática:**

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

- **Epilepsia**

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación Seroxat CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

- **Convulsiones**

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **TEC**

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

- **Glaucoma**

Como ocurre con otros ISRSs, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

- **Hiponatremia**

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

- **Hemorragia**

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

- **Trastornos cardiacos**

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

- **Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat® en adultos:**

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con Seroxat®, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros pocos días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (2-3 meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de Seroxat[®] cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

- Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat[®] en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con Seroxat[®], en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con Seroxat[®], que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: Inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

- Pacientes que requieren ánimo vigilante
- Alcohol:

No ingerir bebidas alcohólicas. La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de Seroxat[®] y alcohol.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.3.30. GERCIZAR® 1 g
GERCIZAR® 200 mg**

Expediente : 20029565/20029564
Radicado : 2013153371
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de 5 mL contiene de gemcitabina clorhidrato equivalente a gemcitabina base 1000 mg

Cada vial contiene 200 mg de gemcitabina clorhidrato equivalente a gemcitabina base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de vejiga. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia, niños, falla hepática e insuficiencia renal crónica. La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad. El producto puede suprimir la función medular ósea. Requiere manejo de especialista.

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

- Aprobación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de Modificación de Indicaciones.

Acta No. 05 de 2014

Página 370 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de Modificación de Dosificación.
- Aprobación de inserto versión NCDS v 03 (5 de octubre de 2012)
- Aprobación de información para prescribir versión NCDS v 03 (5 de octubre de 2012)

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de:

- Cáncer de vejiga: Gemcitabina está indicada para el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino.
- Cáncer de páncreas: Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas.
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, non-small cell lung cancer) localmente avanzado o metastásico. La monoterapia con Gemcitabina puede considerarse en pacientes ancianos o aquellos con estado funcional 2.
- Cáncer de ovario: Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de enfermedad tras un intervalo libre de recurrencias de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea basado en platino.
- Cáncer de mama: Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, que han recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina, a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

Gemcitabina está contraindicada:

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante la lactancia

Acta No. 05 de 2014

Página 371 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de dosificación.

Toxicidad hematológica: Gemcitabina puede producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes cada dosis mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por el fármaco se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y generalmente resulta en la reducción de la dosis y raramente provoca su interrupción.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con supresión de la médula ósea el tratamiento se debe iniciar con precaución. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando el tratamiento de gemcitabina se utiliza junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal:

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o un antecedente médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas) debe realizarse periódicamente.

Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal ya que existe información insuficiente de los estudios clínicos que permitan una recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

Trastornos cardiovasculares:

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener precaución especial con aquellos pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.





Efectos pulmonares:

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si tales efectos se desarrollaran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de soporte puede contribuir a mejorar la condición.

Síndrome Hemolítico Urémico:

Los hallazgos clínicos consistentes con el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) se reportaron raramente en pacientes que recibían gemcitabina. Gemcitabina debe interrumpirse ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como una caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

Sodio:

Gemcitabina, 200 mg, polvo para solución para infusión:

El medicamento contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir, esencialmente libre de sodio.

Gemcitabina, 1000 mg, polvo para solución para infusión:

El medicamento contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir, esencialmente libre de sodio.

Modificación de Dosificación:

Gemcitabina sólo puede ser prescrita por un especialista calificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer.

Para ajustes de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en la terapia combinada consultar la información para prescribir vigente de cada producto correspondiente.

Vía de administración: Vía intravenosa.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Gemcitabina es bien tolerada durante la infusión y puede administrarse en forma ambulatoria. En caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorear al paciente cuidadosamente.

- Adultos:

Cáncer de vejiga:

Uso en combinación:

La dosis recomendada para gemcitabina es 1000 mg/m², administrada mediante infusión de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se administra a una dosis recomendada de 70 mg/m² en el día 1, siguiente a gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas luego se repite. La reducción de dosificación en cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de páncreas:

La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de 1 semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en inyecciones 1 vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Monoterapia:

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m², administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana por 3 semanas seguido de 1 semana de descanso. Este ciclo de 4 semanas luego se repite. La reducción de dosificación en cada ciclo o dentro de cada ciclo se aplica en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Uso en combinación:

Acta No. 05 de 2014

Página 374 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada para gemcitabina es 1250 mg/m^2 de área de superficie corporal administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. Cisplatino se ha utilizado a dosis entre $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama:

Uso en combinación:

Gemcitabina en combinación con paclitaxel se recomienda utilizando paclitaxel (175 mg/m^2) administrado en el día 1 como una infusión intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguida de gemcitabina (1250 mg/m^2) administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos $1500 \times 10^6/\text{l}$ antes del inicio de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovario:

Uso en combinación:

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizando 1000 mg/m^2 de gemcitabina administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Después de gemcitabina, carboplatino se administrará el día 1 consistente con un área bajo la curva (AUC) objetivo de $4,0 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Monitoreo para detectar toxicidad y modificación de la dosis en función de la toxicidad:

Modificación de la dosis debido a la toxicidad no hematológica:

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como comprobaciones de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo del criterio del

Acta No. 05 de 2014

Página 375 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



médico tratante. La dosis debe suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto en la opinión del médico.

Modificación de la dosis debido a la toxicidad hematológica:

Inicio de un ciclo:

Para todas las indicaciones, el paciente debe controlarse antes de cada dosis para el recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos $1.500 (x 10^6/l)$ y un recuento de plaquetas de $100.000 (x 10^6/l)$ antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo:

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 1. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer pancreático, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($x 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($x 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1.000 y	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
< 500 o	< 50.000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos $500 (x10^6/l)$ y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($x 10^6/l$).

Tabla 2. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos ($x 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($x 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
≥ 1.200 y	> 75.000	100
1.000- < 1.200 o	50.000-75.000	75
700- < 1.000 y	≥ 50.000	50
< 700 o	< 50.000	Omitir dosis*





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos $1.500 \times 10^6/l$ y el recuento de plaquetas alcance $100.000 \times 10^6/l$.

Tabla 3. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrada en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/l$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1.500 y	≥ 100.000	100
$1000-1.500$ o	$75.000-100.000$	50
< 1000 o	< 75.000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos $1.500 \times 10^6/l$ y el recuento de plaquetas alcance $100.000 \times 10^6/l$.

Modificaciones de dosis debidas a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones:

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento total de granulocitos $< 500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos $< 100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas $< 25.000 \times 10^6/l$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad

- Niños:

No se recomienda el uso de gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

- Ancianos





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes.

- Insuficiencia renal:

Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que no hay información suficiente de estudios clínicos que permita recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.

- Insuficiencia hepática:

Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática ya que no hay información suficiente de estudios clínicos que permita recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Inserto versión NCDS v 03 (5 de octubre de 2012)**
- **Información para prescribir versión NCDS v 03 (5 de octubre de 2012)**

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de:

- **Cáncer de vejiga:** Gemcitabina está indicada para el tratamiento de cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en combinación con cisplatino.
- **Cáncer de páncreas:** Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas.
- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas:** Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pequeñas (NSCLC, non-small cell lung cancer) localmente avanzado o metastásico. La monoterapia con Gemcitabina puede considerarse en pacientes ancianos o aquellos con estado funcional 2.

- **Cáncer de ovario:** Gemcitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, en combinación con carboplatino, en pacientes con recaída de enfermedad tras un intervalo libre de recurrencias de al menos 6 meses después del tratamiento de primera línea basado en platino.
- **Cáncer de mama:** Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico, que han recaído luego de recibir quimioterapia adyuvante/neoadyuvante. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina, a menos que estuviera clínicamente contraindicada.

Nuevas Contraindicaciones:

Gemcitabina está contraindicada:

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Durante la lactancia

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se ha demostrado un aumento de la toxicidad al prolongar el tiempo de infusión y al aumentar la frecuencia de dosificación.

Toxicidad hematológica: Gemcitabina puede producir supresión de la función medular, manifestándose como leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Se debe monitorizar a los pacientes que estén recibiendo gemcitabina antes cada dosis mediante recuentos de leucocitos, plaquetas y granulocitos. Cuando se detecte depresión de la médula ósea inducida por el fármaco se debe considerar la suspensión o modificación del tratamiento. Sin embargo, la mielosupresión tiene corta duración y generalmente resulta en la reducción de la dosis y raramente provoca su interrupción.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar disminuyendo después de suspender la medicación. En pacientes con supresión de la médula ósea el tratamiento se debe iniciar con precaución. Como con otros tratamientos citotóxicos, se debe considerar el riesgo de depresión medular acumulativa cuando el tratamiento de gemcitabina se utiliza junto con otra quimioterapia.

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal:

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepática concurrente o un antecedente médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis puede conducir a la exacerbación de la insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluyendo pruebas virológicas) debe realizarse periódicamente.

Gemcitabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal ya que existe información insuficiente de los estudios clínicos que permitan una recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

Trastornos cardiovasculares:

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina se debe tener precaución especial con aquellos pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Efectos pulmonares:

Se han notificado efectos pulmonares, a veces graves, (tales como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)) en asociación con el tratamiento con gemcitabina. Se desconoce la etiología de dichos efectos. Si tales efectos se desarrollaran, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con gemcitabina. La aplicación inmediata de medidas terapéuticas de soporte puede contribuir a mejorar la condición.

Síndrome Hemolítico Urémico:

Los hallazgos clínicos consistentes con el Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) se reportaron raramente en pacientes que recibían gemcitabina. Gemcitabina debe interrumpirse ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como una caída





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

Sodio:

Gemcitabina, 200 mg, polvo para solución para infusión:

El medicamento contiene 3,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir, esencialmente libre de sodio.

Gemcitabina, 1000 mg, polvo para solución para infusión:

El medicamento contiene 17,5 mg (< 1 mmol) de sodio por vial, es decir, esencialmente libre de sodio.

Modificación de Dosificación:

Gemcitabina sólo puede ser prescrita por un especialista calificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer.

Para ajustes de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en la terapia combinada consultar la información para prescribir vigente de cada producto correspondiente.

Vía de administración: Vía intravenosa.

Gemcitabina es bien tolerada durante la infusión y puede administrarse en forma ambulatoria. En caso de producirse extravasación, generalmente se debe interrumpir la infusión inmediatamente y se debe comenzar de nuevo en otro vaso sanguíneo. Tras la administración se debe monitorear al paciente cuidadosamente.

- Adultos:

Cáncer de vejiga:

Uso en combinación:

La dosis recomendada para gemcitabina es 1000 mg/m², administrada mediante infusión de 30 minutos. La dosis debe administrarse los días 1,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se administra a una dosis recomendada de 70 mg/m^2 en el día 1, siguiente a gemcitabina, o en el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas luego se repite. La reducción de dosificación en cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de páncreas:

La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m^2 , administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana por hasta 7 semanas seguido de 1 semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir en inyecciones 1 vez a la semana durante 3 de cada 4 semanas consecutivas. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Monoterapia:

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1000 mg/m^2 , administrada mediante infusión intravenosa de 30 minutos. Esto debe repetirse 1 vez a la semana por 3 semanas seguido de 1 semana de descanso. Este ciclo de 4 semanas luego se repite. La reducción de dosificación en cada ciclo o dentro de cada ciclo se aplica en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Uso en combinación:

La dosis recomendada para gemcitabina es 1250 mg/m^2 de área de superficie corporal administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento (21 días). La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro de un ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. Cisplatino se ha utilizado a dosis entre $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama:

Uso en combinación:

Gemcitabina en combinación con paclitaxel se recomienda utilizando paclitaxel (175 mg/m^2) administrado en el día 1 como una infusión





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

intravenosa durante aproximadamente 3 horas, seguida de gemcitabina (1250 mg/m^2) administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse con base en el grado de toxicidad experimentada por el paciente. Los pacientes deben tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos $1500 (x 10^6/l)$ antes del inicio de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovario:

Uso en combinación:

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizando 1000 mg/m^2 de gemcitabina administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Después de gemcitabina, carboplatino se administrará el día 1 consistente con un área bajo la curva (AUC) objetivo de $4,0 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$. La reducción de la dosificación con cada ciclo o dentro del ciclo debe aplicarse en base al grado de toxicidad experimentada por el paciente.

Monitoreo para detectar toxicidad y modificación de la dosis en función de la toxicidad:

Modificación de la dosis debido a la toxicidad no hematológica:

Se deben realizar exámenes físicos periódicos así como comprobaciones de la función renal y hepática para detectar toxicidad no hematológica. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente. En general, para toxicidad no hematológica grave (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe suspender o reducir el tratamiento con gemcitabina dependiendo del criterio del médico tratante. La dosis debe suspenderse hasta que la toxicidad se haya resuelto en la opinión del médico.

Modificación de la dosis debido a la toxicidad hematológica:

Inicio de un ciclo:

Para todas las indicaciones, el paciente debe controlarse antes de cada dosis para el recuento de plaquetas y de granulocitos. Los pacientes deben tener un recuento total de granulocitos de al menos $1.500 (x 10^6/L)$



y un recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6/L$) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo:

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo debe realizarse de acuerdo a las siguientes tablas:

Tabla 1. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer pancreático, administrada en monoterapia o en combinación con cisplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/L$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
> 1.000 y	> 100.000	100
500-1.000 o	50.000-100.000	75
< 500 o	< 50.000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo antes de que el recuento total de granulocitos alcance al menos 500 ($\times 10^6/L$) y el recuento de las plaquetas alcance 50.000 ($\times 10^6/L$).

Tabla 2. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de mama, administrada en combinación con paclitaxel

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/L$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
≥ 1.200 y	> 75.000	100
1.000- < 1.200 o	50.000-75.000	75
700- < 1.000 y	≥ 50.000	50
< 700 o	< 50.000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/L$) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/L$).

Tabla 3. Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de ovario, administrada en combinación con carboplatino

Recuento absoluto de granulocitos ($\times 10^6/L$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6/L$)	Porcentaje de dosis estándar de gemcitabina (%)
---	---	---



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

> 1.500 y	≥ 100.000	100
1000-1.500 o	75.000-100.000	50
< 1000 o	< 75.000	Omitir dosis*

* El tratamiento omitido no se reiniciará dentro de un ciclo. El tratamiento empezará el Día 1 del ciclo siguiente, una vez que el recuento total de granulocitos alcance al menos 1.500 ($\times 10^6/L$) y el recuento de plaquetas alcance 100.000 ($\times 10^6/L$).

Modificaciones de dosis debidas a la toxicidad hematológica en ciclos subsiguientes, para todas las indicaciones:

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% de la dosis original al inicio del ciclo, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- Recuento total de granulocitos < $500 \times 10^6/l$ durante más de 5 días
- Recuento total de granulocitos < $100 \times 10^6/l$ durante más de 3 días
- Neutropenia febril
- Plaquetas < $25.000 \times 10^6/L$
- Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad
- Niños:

No se recomienda el uso de gemcitabina en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

- Ancianos

Gemcitabina ha sido bien tolerada en pacientes mayores de 65 años. No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada, distintos a los recomendados para todos los pacientes.

- Insuficiencia renal:

Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que no hay información suficiente de estudios clínicos que permita recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Insuficiencia hepática:**

Gemcitabina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática ya que no hay información suficiente de estudios clínicos que permita recomendar claramente la dosis para estas poblaciones de pacientes

3.3.31. TYKERB® 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 2013148426
Fecha : 13/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene ditosilato de lapatinib equivalente a lapatinib 250 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2 +/NEU (ERBB2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab. Lapatinib, en combinación con un inhibidor de la aromatasas, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales, cuyos tumores sobreexpresen el receptor ERBB2 (HER2/NEU).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de reacciones adversas.
- Aprobación de estudios clínicos





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de inserto versión GDS17/IP18c de fecha 30 de Septiembre de 2013
- Aprobación del folleto para el paciente versión 17.0 de fecha 30 de Septiembre de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS17/IP18c de fecha 30 de Septiembre de 2013

Nuevas indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Nueva Dosificación y Administración:

Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con Tykerb.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal.

Tykerb debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos. La dosis recomendada diaria de Tykerb no debe dividirse.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada.

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

Tykerb en combinación con Capecitabina:

La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m²/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

Tykerb en combinación con trastuzumab:

La dosis recomendada de Tykerb es 1000 mg (es decir, 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana.

Tykerb en combinación con algún inhibidor de la aromatasa:

La dosis recomendada de Tykerb consiste en 1500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, cuando se toma en combinación con algún inhibidor de la aromatasa.

Cuando Tykerb se coadministra con el inhibidor de la aromatasa, letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si Tykerb se coadministra con algún inhibidor de la aromatasa alternativo, favor de consultar la información completa para prescribir del medicamento, para conocer los detalles de la dosificación.

Nuevas Contraindicaciones:

Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Toxicidad Cardíaca: Tykerb ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se deberá evaluar la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb, se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb, se reportaron eventos cardíacos, incluyendo la disminución de la FEVI, en aproximadamente 1% de los pacientes. Disminución de la FEVI con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido Tykerb. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró Tykerb en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo disminución de la FEVI, fue más alta (7%) comparado con el brazo con Tykerb solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con Tykerb.

Se observó un pequeño aumento en el intervalo QTc, dependiente de la concentración en un estudio no controlado, abierto, de escalamiento de dosis de Tykerb en pacientes con cáncer avanzado. Se debe tener precaución si se administra Tykerb a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia, síndrome congénito de QT largo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que llevan a prolongación de QT. Se debe corregir la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de la administración de Tykerb.

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis: La terapia con Tykerb ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del





normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de TYKERB en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con Tykerb y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Diarrea: Se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con Tykerb. La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes.

La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con Tykerb, con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por Tykerb usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea





severa podrían requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la diarrea persiste mas allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o discontinuación del tratamiento con Tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.

Nuevas Reacciones Adversas: Información obtenida a partir de Estudios Clínicos:

La seguridad de Tykerb ha sido evaluada en más de 20,000 pacientes, tanto en estudios de monoterapia, como en estudios de combinación con otros agentes quimioterapéuticos indicados para diversos tipos de cáncer, incluyendo 198 pacientes que recibieron Tykerb en combinación con capecitabina, 149 pacientes que recibieron Tykerb en combinación con trastuzumab, 222 pacientes que recibieron Tykerb en combinación con paclitaxel, 293 pacientes que recibieron Tykerb en combinación con paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas), y 654 pacientes que recibieron Tykerb en combinación con letrozol.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de incidencia: Muy común (mayor o igual a 1/10), común (mayor o igual a 1/100 y menor que 1/10), no común (mayor o igual a 1/1000 y menor que 1/100), rara (mayor o igual a 1/10,000 y menor que 1/1000) y muy rara (menor que 1/10,000).

Reacciones adversas con la monoterapia con Tykerb:

Se ha notificado que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb:

Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia.
Trastornos cardiacos	
Común	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ¹



¹Se han notificado disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente 1% de las pacientes, las cuales fueron asintomáticas en más del 70% de los casos. En más del 70% de los casos, las disminuciones en la FEVI se resolvieron o mejoraron al suspender el tratamiento con TYKERB. Aproximadamente un 0.3% de las pacientes que recibieron TYKERB experimentó disminución sintomática en la FEVI. Entre los eventos adversos observados se incluyen: disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis
----------	--

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes	Diarrea ² , la cual puede producir deshidratación ³ Náuseas. Vómito.
-------------	--

³Casi todos los casos de diarrea fueron de grado 1 ó 2.

Trastornos hepatobiliares

No común	Hiperbilirrubinemia ⁴ , hepatotoxicidad.
----------	---

⁴El incremento en las concentraciones de bilirrubina podría deberse a la inhibición mediada por lapatinib de la captación hepática a través del OATP1B1 o de la inhibición de la excreción biliar mediada por Pgp o BCRP

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común	Exantema ² (incluyendo dermatitis acneiforme)
-----------	--

Común	Trastornos ungulares, incluyendo paroniquia.
-------	--

Trastornos del sistema inmunitario

Raro	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
------	--

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy común	Fatiga.
-----------	---------

² En general, los casos de diarrea y exantema fueron de grado bajo y no condujeron a la discontinuación del tratamiento con TYKERB. La diarrea exhibe una respuesta óptima al tratamiento proactivo (véase Advertencias y Precauciones). En la mayoría de los casos, los exantemas fueron transitorios.

Reacciones adversas con Tykerb en combinación con Capecitabina:

Acta No. 05 de 2014

Página 392 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con Tykerb, se han notificado que las reacciones adversas adicionales que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb, administrado en combinación con capecitabina, con una diferencia en la frecuencia de incidencia de más de 5%, en comparación con la frecuencia de incidencia observada con la capecitabina sola. Estas informaciones están basadas en la exposición a esta combinación en 198 pacientes.

Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Resequedad cutánea.

Se notificó que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb, administrado en combinación con capecitabina, pero se observaron a una frecuencia de incidencia similar a la del grupo que recibió monoterapia con capecitabina.

Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Eritrodisestesia palmo-plantar.
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Muy común	Inflamación de las mucosas.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy comunes	Dolor en las extremidades, dolor de espalda.
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Cefalea.
Trastornos psiquiátricos	
Muy común	Insomnio.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones Adversas con Tykerb en Combinación con Trastuzumab:

No se reportaron reacciones adversas adicionales asociadas con Tykerb en combinación con trastuzumab. Hubo un aumento en la incidencia de toxicidad cardíaca, pero esos aumentos fueron comparables en naturaleza y gravedad a aquellos reportados en el programa clínico de Tykerb. Estos datos están basados en la exposición a esta combinación en 149 pacientes en el estudio piloto.

Reacciones adversas con Tykerb en Combinación con Letrozol:

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con Tykerb, se han reportado que las siguientes reacciones adversas adicionales están asociadas con la administración de Tykerb en combinación con letrozol, con una diferencia de más de 5% en la incidencia, en comparación con la monoterapia con letrozol. Estos datos se basan en la exposición a esta combinación en 654 pacientes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy comunes	Alopecia Resequedad cutánea

Nuevos estudios clínicos:

Estudios Clínicos:

En algunos casos, los datos han demostrado que Tykerb es menos eficaz que regímenes de tratamiento basados en trastuzumab. Véase más adelante para detalles.

Tratamiento de combinación con Tykerb y Capecitabina:

En un estudio aleatorio, se evaluó la seguridad y la eficacia de Tykerb, administrado en combinación con capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama. Las pacientes elegibles para participar en el estudio tenían el diagnóstico de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, que sobre-expresaban la proteína ErbB2 (IHC 3+ o IHC 2+ y FISH positivo), y que



habían progresado después de tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb, se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando un ecocardiograma [Echo] o ventriculografía isotópica nuclear [en Inglés, multi gated acquisition scan-MUGA) para garantizar que la FEVI basal se encontrara dentro de los límites establecidos normales. En los estudios clínicos, durante todo el tratamiento con lapatinib, se vigiló la FEVI a intervalos de aproximadamente, cada 8 semanas para garantizar que no disminuyera por debajo del límite establecido inferior normal. La mayoría de las disminuciones en la FEVI (superiores al 60% de eventos) se produjeron durante las primeras nueve semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente para recibir ya sea 1250 mg de Tykerb, administrados una vez al día (de manera continua), más capecitabina (2000 mg/m²/día, los días 1 a 14, cada 21 días), o bien, para recibir una monoterapia con capecitabina (2500 mg/m²/día, los días 1 a 14, cada 21 días). El tratamiento del estudio fue administrado hasta la progresión de la enfermedad, o el retiro por alguna otra razón. El objetivo primario de valoración fue el tiempo hasta la progresión (TTP); los resultados presentados abajo están basados en la revisión llevada a cabo por una comisión o panel de revisión independiente.

Se realizó un análisis interino preespecificado con una fecha de corte de datos del 15 de noviembre de 2005. Este análisis demostró una mejoría en el TTP (reducción del 51% en el riesgo de desarrollar progresión) para las pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con Tykerb más Capecitabina en comparación con capecitabina sola.

Tabla 2. Datos Clave de Eficacia del Estudio TYKERB / capecitabina

Resultado de Eficacia	TYKERB más capecitabina (N=163)	Monoterapia con Capecitabina (N=161)
Tiempo hasta la progresión		
Progresó o murió debido a cáncer de mama	30%	45%
Mediana de tiempo hasta la progresión (semanas.)	36.7	19.1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Resultado de Eficacia	TYKERB más capecitabina (N=163)	Monoterapia con Capecitabina (N=161)
Relación de riesgo (HR), IC del 95% (valor p)	0.49 (0.34, 0.71) 0.00008	
Tasa de Respuesta Global, IC del 95%	22.1% (16.0, 29.2)	14.3% (9.3, 20.7)
Duración Mediana de la Respuesta (semanas)	35.1	30.7

Se realizó un análisis subsiguiente con una fecha de corte de datos del 03 de abril de 2006 (la fecha en la que se detuvo el reclutamiento ulterior). En ese momento, se había reclutado a un total de 399 pacientes (198 para el grupo de combinación, 201 para el grupo de control). El análisis realizado por un panel independiente de revisión confirmó una mejoría en el TTP, con una reducción de 43% en el riesgo de desarrollar la progresión en pacientes que recibían Tykerb más capecitabina, en comparación con capecitabina sola ($p=0.00013$). La mediana del TTP fue de 27.1 y 18.6 semanas, la respuesta global fue de 23.7% y 13.9% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 32.1 y 30.6 semanas, para los grupos tratados con Tykerb más capecitabina y capecitabina sola, respectivamente.

En el grupo que recibió la terapia de combinación, hubo 4 (2%) progresiones en el sistema nervioso central, en comparación con las 13 (6%) progresiones observadas en el grupo que recibió la monoterapia con capecitabina. de acuerdo a la evaluación de un panel independiente de revisión.

En el momento en que se detuvo el reclutamiento (03 de abril de 2006), 399 pacientes fueron aleatorizados a la terapia del estudio, mientras que otros nueve estaban siendo evaluados para ser seleccionados. A los 9 pacientes que se encontraban en el periodo de selección, así como a todos aquellos que ya se encontraban recibiendo monoterapia con capecitabina, se les ofreció el tratamiento de combinación. En total, 207 pacientes fueron asignados a la terapia de combinación y 201 pacientes fueron asignados a la monoterapia con capecitabina.

En la Tabla 3 se resumen un análisis de datos de supervivencia al 01 de octubre de 2008.



Tabla 3. Datos Globales de Sobrevida del Estudio EGF100151 (TYKERB / Capecitabina)

	TYKERB más capecitabina (N=207)	Capecitabina sola (N=201)
Sobrevida Global		
Muertes	81%	86%
Mediana de supervivencia global (semanas)	75.0	64.7
Cociente de riesgos instantáneos, IC del 95% (valor p)	0.87 (0.71, 1.08) 0.210	

Después de que se detuvo el estudio, se cambio tratamiento a 36 pacientes del grupo de capecitabina para recibir tratamiento con Tykerb mas capecitabina, de los cuales 26 fueron cambiados de tratamiento antes de progresión de la enfermedad mientras se encontraban recibiendo capecitabina sola. Para poder aislar el efecto terapéutico en la presencia del cambio de tratamiento (cross-over en ingles), se realizó un análisis de regresión de Cox considerando la transferencia como una covariable dependiente del tiempo y el efecto del tratamiento. Los resultados de este análisis sugieren una reducción clínicamente relevante en el riesgo de muerte de 20%, con un cociente de riesgos instantáneos en el efecto terapéutico de 0.80 (intervalo de confianza de 95% [CI]: 0.64, 0.99; p=0.043).

Un estudio randomizado Fase III (EGF111438) (N=540) comparó el efecto de lapatinib en combinación con capecitabina comparado con trastuzumab en combinación con capecitabina en la incidencia del SNC como el sitio de primera recaída en mujeres con cáncer de mama metastásico sobre-expresando HER2. Los pacientes fueron randomizados ya sea a lapatinib 1250 mg una vez al día (continuamente) mas capecitabina (2000 mg/m2/día los días 1-14 cada 21 días), o trastuzumab (dosis de carga de 8mg/kg seguido de infusiones de 6mg/kg cada 3 semanas) mas capecitabina (2500mg/m2/día, los días 1-14, cada 21 días). La randomización se estratificó según si habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab y el número de tratamientos previos para enfermedad metastásica (ninguno versus $\geq 1^a$ línea). El estudio se detuvo cuando en un análisis intermedio previamente planeado (N=475)



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

demonstró la superior eficacia del brazo de trastuzumab mas capecitabina y una baja incidencia de eventos en SNC.

El análisis final confirmó que los resultados del objetivo primario no fueron concluyentes debido al bajo número de eventos en SNC [8 pacientes (3.2%) en el brazo lapatinib mas capecitabina experimentaron metástasis con el SNC como el sitio de primera progresión, comparado con 12 pacientes (4.8%) en el brazo de trastuzumab mas capecitabina]. Los resultados finales de sobrevida libre de progresión y sobrevida global se muestran en la tabla 4. Los resultados finales confirmaron la superior eficacia del brazo trastuzumab mas capecitabina.

Tratamiento con la combinación con Tykerb y trastuzumab:

En un estudio randomizado se evaluaron la eficacia y la seguridad de Tykerb en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico. Las pacientes elegibles fueron mujeres con cáncer de mama metastásico Estadio IV con gene ErbB2 amplificado (o sobreexpresando proteína) quienes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanes. Además, por protocolo, los investigadores reportaron a las pacientes que habían presentado progresión en su régimen más reciente incluyendo trastuzumab para su tratamiento en fase metastasica. La mediana del número de regímenes conteniendo trastuzumab fue de tres. Las pacientes se randomizaron para recibir tanto Tykerb 1,000 mg por vía oral una vez al día mas trastuzumab 4 mg/kg administrados en dosis de carga por vía venosa (IV), seguido por 2 mg/kg IV semanales (N = 148), o Tykerb 1,500 mg por vía oral una vez al día(N = 148). Las pacientes que después de un mínimo de 4 semanas de tratamiento con Tykerb en monoterapia presentaron progresión de la enfermedad, fueron elegibles para cambiar (cross-over en Inglés) al tratamiento combinado. De las 148 pacientes quienes habían recibido tratamiento en monoterapia, 77 (52%) fueron elegidas al momento de la progresión de la enfermedad para recibir el tratamiento combinado.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con Tykerb y trastuzumab comparado con Tykerb en monoterapia. Otros objetivos secundarios fueron evaluar y comparar los dos brazos de tratamiento en relación con la sobrevida global (SG), el índice de respuesta del tumor, el índice de beneficio clínico y el tiempo a la respuesta.



La mediana de la edad fue de 51 años, y 13% tenían 65 años o más. Noventa y cuatro por ciento (94%) eran Caucásicas. La mayoría de las pacientes en ambos brazos de tratamiento tenían enfermedad visceral (global 215 [73%] pacientes). Además, la mitad de las pacientes de la población en estudio eran receptor a estrógenos negativas y receptor a progesterona negativas (global 150 [51%] pacientes). Se presenta un resumen de los datos de eficacia en la Tabla 5 y de la sobrevida global en la Tabla 6. También se muestran los resultados del análisis del subgrupo basados en el factor de estratificación predefinido (estado del receptor hormonal) en la Tabla 7.

Tabla 5. Datos de Eficacia

	TYKERB mas trastuzumab (N = 148)	TYKERB en monoterapia (N = 148)
Mediana de la SLP ¹ , semanas (IC del 95%)	12.0 (8.1, 16.0)	8.1 (7.6, 9.0)
Cociente de riesgo, (IC del 95%) Valor P	0.73 (0.57, 0.93) 0.008	
Índice de respuesta (%) (IC de 95%)	10.3 (5.9, 16.4)	6.9 (3.4, 12.3)

Tabla 6. Datos de Sobrevida Global

	TYKERB mas trastuzumab (N = 148)	TYKERB en monoterapia (N = 148)
Fallecieron	105	113
Mediana de la sobrevida global (meses) ¹ (IC del 95%)	14.0 (11.9, 17.2)	9.5 (7.6, 12.0)
Cociente de riesgo, IC del 95%	0.74 (0.57, 0.97) 0.026	



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

IC = índice de confianza

¹ Estimado de Kaplan-Meier

En otro estudio randomizado de apoyo en pacientes con cáncer primario de mama HER2 positivas, se evaluaron la eficacia y seguridad de lapatinib neoadyuvante combinado con trastuzumab y paclitaxel versus trastuzumab y paclitaxel, versus lapatinib y paclitaxel. El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la tasa de respuesta completa patológica (pRC) (definida como cáncer no invasivo de mama o solamente cáncer no-invasivo in situ de mama) al momento de la cirugía.

Tabla 7. Resumen de SLP y SG en el subgrupo con estado negativo de Receptor Hormonal (Lapatinib mas Trastuzumab)

	Lapatinib mas trastuzumab (N=75)	Lapatinib solo (N=75)	HR (95% CI)
SLP	15.4 semanas (8.4, 16.9)	8.2 semanas (7.4, 9.3)	0.73 (0.52, 1.03)
SG	17.2 meses (13.9, 19.2)	8.9 meses (6.7, 11.8)	0.62 (0.42, 0.90)

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

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Nuevas Reacciones adversas.**
- **Información de Nuevos Estudios clínicos**
- **Inserto versión GDS17/IP118c de fecha 30 de Septiembre de 2013**
- **Folleto para el paciente versión 17.0 de fecha 30 de Septiembre de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS17/IP118c de fecha 30 de Septiembre de 2013**

Nuevas indicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 400 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tykerb[®], en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb[®], en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/neu (ErbB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb[®], en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Nueva Dosificación y Administración:

Sólo un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos deberá iniciar el tratamiento con Tykerb[®].

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) para garantizar que la FEVI basal se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb[®], se deberá seguir vigilando la FEVI para garantizar que no disminuya por debajo del límite establecido inferior normal.

Tykerb[®] debe tomarse cuando menos 1 hora antes o 1 hora después de los alimentos. La dosis recomendada diaria de Tykerb[®] no debe dividirse.

No se deben reemplazar las dosis omitidas, sino reiniciar la dosificación con la siguiente dosis diaria programada.

Consulte la información completa para prescribir del medicamento coadministrado, para conocer los detalles pertinentes sobre su posología, contraindicaciones e información de seguridad.

Tykerb[®] en combinación con Capecitabina:

Acta No. 05 de 2014

Página 401 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada de Tykerb[®] consiste en 1250 mg (es decir, 5 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con capecitabina.

La dosis recomendada de capecitabina consiste en 2000 mg/m²/día, tomados en 2 dosis administradas cada 12 horas, los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. La capecitabina debe administrarse acompañada de alimentos, o bien, dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión de los mismos.

Tykerb[®] en combinación con trastuzumab:

La dosis recomendada de Tykerb[®] es 1000 mg (es decir, 4 tabletas) administrados una vez al día de manera continua cuando se toma en combinación con trastuzumab.

La dosis recomendada de trastuzumab es 4 mg/kg administrados como dosis de carga intravenosa (IV), seguida de 2 mg/kg IV a la semana.

Tykerb[®] en combinación con algún inhibidor de la aromataza:

La dosis recomendada de Tykerb[®] consiste en 1500 mg (es decir, 6 tabletas), una vez al día de manera continua, cuando se toma en combinación con algún inhibidor de la aromataza.

Cuando Tykerb[®] se coadministra con el inhibidor de la aromataza, letrozol, la dosis recomendada de letrozol consiste en 2.5 mg una vez al día. Si Tykerb[®] se coadministra con algún inhibidor de la aromataza alternativo, favor de consultar la información completa para prescribir del medicamento, para conocer los detalles de la dosificación.

Nuevas Contraindicaciones:

Tykerb[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Toxicidad Cardíaca: Tykerb[®] ha sido asociado con reportes de disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]. Se deberá proceder con precaución cuando se requiera administrar Tykerb[®] a pacientes con condiciones que pudieran alterar la función del ventrículo izquierdo. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb[®], se deberá evaluar





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la FEVI en todas las pacientes para garantizar que tengan una FEVI basal que se encuentre dentro de los límites establecidos normales. Durante todo el tratamiento con Tykerb[®], se deberá seguir evaluando la FEVI para garantizar que no disminuya a un nivel inaceptable.

En los estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb[®], se reportaron eventos cardíacos, incluyendo la disminución de la FEVI, en aproximadamente 1% de los pacientes. Disminución de la FEVI con sintomatología se observó en aproximadamente 0.3% de los pacientes quienes habían recibido Tykerb[®]. Sin embargo, en casos con metástasis en el estudio piloto, cuando se administró Tykerb[®] en combinación con trastuzumab, la incidencia de eventos cardíacos, incluyendo disminución de la FEVI, fue más alta (7%) comparado con el brazo con Tykerb[®] solo (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron comparables, en cuanto a la naturaleza y tipo, a aquellos previamente observados con Tykerb[®].

Se observó un pequeño aumento en el intervalo QTc, dependiente de la concentración en un estudio no controlado, abierto, de escalamiento de dosis de Tykerb[®] en pacientes con cáncer avanzado. Se debe tener precaución si se administra Tykerb[®] a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia, síndrome congénito de QT largo, pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos u otros productos medicinales que llevan a prolongación de QT. Se debe corregir la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia antes de la administración de Tykerb[®].

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis: La terapia con Tykerb[®] ha sido asociada con reportes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se deberá vigilar y monitorizar a las pacientes en busca de síntomas pulmonares que sean indicativos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Hepatotoxicidad: Se ha observado hepatotoxicidad (ALT o AST >3 veces el límite superior del normal y bilirrubina total >1.5 veces el límite superior del normal) en estudios clínicos (<1% de los pacientes) y en la experiencia posterior a la comercialización. La hepatotoxicidad podría ser severa y se han notificado muertes, aunque su relación con Tykerb[®] es incierta. La hepatotoxicidad podría presentarse en cuestión de días, o varios meses





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

después del inicio del tratamiento. Se deben vigilar las pruebas de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro a seis semanas durante el tratamiento, y cuando sea clínicamente indicado. Si se presentan cambios severos en la función hepática, se deberá suspender la terapia con Tykerb[®] y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco. Los pacientes portadores de alelos HLA DQA1*02:01 y DRB1*07:01 tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociada a lapatinib. En un estudio clínico grande, randomizado de Tykerb[®] en monoterapia (n=1,194), el riesgo general de daño hepático severo (ALT >5 veces más alto que el límite superior normal, grado 3 del CTCEA del NCI) fue de 2% (1:50), el riesgo en portadores de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue de 8% (1:12), y el riesgo en no portadores fue de 0.5% (1:200). El estado de portador de los alelos de riesgo HLA es común (15 a 25%) en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispánicas pero más baja (1%) en población japonesa.

Si se va a administrar Tykerb[®] a pacientes con insuficiencia hepática severa preexistente, se recomienda reducir la dosis. En pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa mientras se encuentran bajo terapia, se deberá suspender la terapia con Tykerb[®] y no volver a tratar a estos pacientes con este fármaco.

Diarrea: Se han notificado casos de diarrea, incluyendo diarrea severa, al administrar el tratamiento con Tykerb[®]. La diarrea puede ser grave, y se han reportado muertes.

La diarrea generalmente ocurre temprano durante el tratamiento con Tykerb[®], con aproximadamente el 50% de los pacientes comenzando dentro de los primeros 6 días de tratamiento. Suele durar 4-5 días. La diarrea inducida por Tykerb[®] usualmente es de bajo grado, con diarrea severa grados 3 y 4 del CTCEA del NCI ocurriendo en <10% y <1% de pacientes, respectivamente. La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Se debe indicar a los pacientes que reporten cualquier cambio en sus patrones intestinales inmediatamente. Se recomienda que se instituya un tratamiento oportuno de la diarrea con antidiarreicos como la loperamida después de la primera evacuación de heces no formadas. Los casos de diarrea severa podrían requerir la administración de líquidos y electrolitos orales o intravenosos, uso de antibióticos tales como fluoroquinolonas (especialmente si la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diarrea persiste mas allá de 24 horas, hay fiebre, o neutropenia grados 3 o 4), así como la interrupción o discontinuación del tratamiento con Tykerb®.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4: El tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4 debe hacerse con precaución debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, en la exposición a lapatinib.

Nuevas Reacciones Adversas: Información obtenida a partir de Estudios Clínicos:

La seguridad de Tykerb® ha sido evaluada en más de 20,000 pacientes, tanto en estudios de monoterapia, como en estudios de combinación con otros agentes quimioterapéuticos indicados para diversos tipos de cáncer, incluyendo 198 pacientes que recibieron Tykerb® en combinación con capecitabina, 149 pacientes que recibieron Tykerb® en combinación con trastuzumab, 222 pacientes que recibieron Tykerb® en combinación con paclitaxel, 293 pacientes que recibieron Tykerb® en combinación con paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas), y 654 pacientes que recibieron Tykerb® en combinación con letrozol.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de incidencia: Muy común (mayor o igual a 1/10), común (mayor o igual a 1/100 y menor que 1/10), no común (mayor o igual a 1/1000 y menor que 1/100), rara (mayor o igual a 1/10,000 y menor que 1/1000) y muy rara (menor que 1/10,000).

Reacciones adversas con la monoterapia con Tykerb®:

Se ha notificado que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb®:

Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy común	Anorexia.
Trastornos cardiacos	
Común	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ¹



¹Se han notificado disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en aproximadamente 1% de las pacientes, las cuales fueron asintomáticas en más del 70% de los casos. En más del 70% de los casos, las disminuciones en la FEVI se resolvieron o mejoraron al suspender el tratamiento con TYKERB[®]. Aproximadamente un 0.3% de las pacientes que recibieron TYKERB[®] experimentó disminución sintomática en la FEVI. Entre los eventos adversos observados se incluyen: disnea, insuficiencia cardíaca y palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis
----------	--

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes	Diarrea ² , la cual puede producir deshidratación ³ Náuseas. Vómito.
-------------	--

³Casi todos los casos de diarrea fueron de grado 1 ó 2.

Trastornos hepatobiliares

No común	Hiperbilirrubinemia ⁴ , hepatotoxicidad.
----------	---

⁴El incremento en las concentraciones de bilirrubina podría deberse a la inhibición mediada por lapatinib de la captación hepática a través del OATP1B1 o de la inhibición de la excreción biliar mediada por Pgp o BCRP

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común	Exantema ² (incluyendo dermatitis acneiforme)
-----------	--

Común	Trastornos ungulares, incluyendo paroniquia.
-------	--

Trastornos del sistema inmunitario

Raro	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
------	--

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy común	Fatiga.
-----------	---------

² En general, los casos de diarrea y exantema fueron de grado bajo y no condujeron a la discontinuación del tratamiento con TYKERB[®]. La diarrea exhibe una respuesta óptima al tratamiento proactivo (véase Advertencias y Precauciones). En la mayoría de los casos, los exantemas fueron transitorios.

Reacciones adversas con Tykerb[®] en combinación con Capecitabina:

Acta No. 05 de 2014

Página 406 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con Tykerb[®], se han notificado que las reacciones adversas adicionales que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb[®], administrado en combinación con capecitabina, con una diferencia en la frecuencia de incidencia de más de 5%, en comparación con la frecuencia de incidencia observada con la capecitabina sola. Estas informaciones están basadas en la exposición a esta combinación en 198 pacientes.

Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Resequedad cutánea.

Se notificó que las reacciones adversas que se presentan a continuación se encuentran asociadas con Tykerb[®], administrado en combinación con capecitabina, pero se observaron a una frecuencia de incidencia similar a la del grupo que recibió monoterapia con capecitabina.

Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Eritrodisestesia palmo-plantar.
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Muy común	Inflamación de las mucosas.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy comunes	Dolor en las extremidades, dolor de espalda.
Trastornos del sistema nervioso	
Común	Cefalea.
Trastornos psiquiátricos	





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy común

Insomnio.

Reacciones Adversas con Tykerb® en Combinación con Trastuzumab:

No se reportaron reacciones adversas adicionales asociadas con Tykerb® en combinación con trastuzumab. Hubo un aumento en la incidencia de toxicidad cardíaca, pero esos aumentos fueron comparables en naturaleza y gravedad a aquellos reportados en el programa clínico de Tykerb®. Estos datos están basados en la exposición a esta combinación en 149 pacientes en el estudio piloto.

Reacciones adversas con Tykerb® en Combinación con Letrozol:

Además de las reacciones adversas observadas con la monoterapia con Tykerb®, se han reportado que las siguientes reacciones adversas adicionales están asociadas con la administración de Tykerb® en combinación con letrozol, con una diferencia de más de 5% en la incidencia, en comparación con la monoterapia con letrozol. Estos datos se basan en la exposición a esta combinación en 654 pacientes.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy común	Epistaxis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy comunes	Alopecia Resequedad cutánea

Nueva Información de Estudios Clínicos:

En algunos casos, los datos han demostrado que Tykerb® es menos eficaz que regímenes de tratamiento basados en trastuzumab. Véase más adelante para detalles.

Tratamiento de combinación con Tykerb® y Capecitabina:

En un estudio aleatorio, se evaluó la seguridad y la eficacia de Tykerb®, administrado en combinación con capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama. Las pacientes elegibles para participar en el estudio



tenían el diagnóstico de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, que sobre-expresaban la proteína ErbB2 (IHC 3+ o IHC 2+ y FISH positivo), y que habían progresado después de tratamiento previo que incluyó taxanos, antraciclinas y trastuzumab. Antes de iniciar el tratamiento con Tykerb[®], se evaluó la FEVI en todas las pacientes (utilizando un ecocardiograma [Echo] o ventriculografía isotópica nuclear [en Inglés, multi gated acquisition scan- MUGA) para garantizar que la FEVI basal se encontrara dentro de los límites establecidos normales. En los estudios clínicos, durante todo el tratamiento con lapatinib, se vigiló la FEVI a intervalos de aproximadamente, cada 8 semanas para garantizar que no disminuyera por debajo del límite establecido inferior normal. La mayoría de las disminuciones en la FEVI (superiores al 60% de eventos) se produjeron durante las primeras nueve semanas de tratamiento. Sin embargo, existe poca información sobre la exposición a largo plazo.

Las pacientes fueron distribuidas aleatoriamente para recibir ya sea 1250 mg de Tykerb[®], administrados una vez al día (de manera continua), mas capecitabina (2000 mg/m²/día, los días 1 a 14, cada 21 días), o bien, para recibir una monoterapia con capecitabina (2500 mg/m²/día, los días 1 a 14, cada 21 días). El tratamiento del estudio fue administrado hasta la progresión de la enfermedad, o el retiro por alguna otra razón. El objetivo primario de valoración fue el tiempo hasta la progresión (TTP); los resultados presentados abajo están basados en la revisión llevada a cabo por una comisión o panel de revisión independiente.

Se realizó un análisis interino preespecificado con una fecha de corte de datos del 15 de noviembre de 2005. Este análisis demostró una mejoría en el TTP (reducción del 51% en el riesgo de desarrollar progresión) para las pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con Tykerb más Capecitabina en comparación con capecitabina sola.

Tabla 2. Datos Clave de Eficacia del Estudio TYKERB[®] / capecitabina

Resultado de Eficacia	TYKERB más capecitabina (N=163)	Monoterapia con Capecitabina (N=161)
Tiempo hasta la progresión		
Progresó o murió debido a cáncer de mama	30%	45%

Resultado de Eficacia	TYKERB más capecitabina (N=163)	Monoterapia con Capecitabina (N=161)
Mediana de tiempo hasta la progresión (semanas.)	36.7	19.1
Relación de riesgo (HR), IC del 95% (valor p)	0.49 (0.34, 0.71) 0.00008	
Tasa de Respuesta Global, IC del 95%	22.1% (16.0, 29.2)	14.3% (9.3, 20.7)
Duración Mediana de la Respuesta (semanas)	35.1	30.7

Se realizó un análisis subsiguiente con una fecha de corte de datos del 03 de abril de 2006 (la fecha en la que se detuvo el reclutamiento ulterior). En ese momento, se había reclutado a un total de 399 pacientes (198 para el grupo de combinación, 201 para el grupo de control). El análisis realizado por un panel independiente de revisión confirmó una mejoría en el TTP, con una reducción de 43% en el riesgo de desarrollar la progresión en pacientes que recibían Tykerb® más capecitabina, en comparación con capecitabina sola ($p=0.00013$). La mediana del TTP fue de 27.1 y 18.6 semanas, la respuesta global fue de 23.7% y 13.9% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 32.1 y 30.6 semanas, para los grupos tratados con Tykerb® más capecitabina y capecitabina sola, respectivamente.

En el grupo que recibió la terapia de combinación, hubo 4 (2%) progresiones en el sistema nervioso central, en comparación con las 13 (6%) progresiones observadas en el grupo que recibió la monoterapia con capecitabina. de acuerdo a la evaluación de un panel independiente de revisión.

En el momento en que se detuvo el reclutamiento (03 de abril de 2006), 399 pacientes fueron aleatorizados a la terapia del estudio, mientras que otros nueve estaban siendo evaluados para ser seleccionados. A los 9 pacientes que se encontraban en el periodo de selección, así como a todos aquellos que ya se encontraban recibiendo monoterapia con capecitabina, se les ofreció el tratamiento de combinación. En total,



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

207 pacientes fueron asignados a la terapia de combinación y 201 pacientes fueron asignados a la monoterapia con capecitabina.

En la Tabla 3 se resumen un análisis de datos de supervivencia al 01 de octubre de 2008.

Tabla 3. Datos Globales de Sobrevida del Estudio EGF100151 (TYKERB / Capecitabina)

	TYKERB [®] más capecitabina (N=207)	Capecitabina sola (N=201)
Sobrevida Global		
Muertes	81%	86%
Mediana de supervivencia global (semanas)	75.0	64.7
Cociente de riesgos instantáneos, IC del 95% (valor p)	0.87 (0.71, 1.08) 0.210	

Después de que se detuvo el estudio, se cambio tratamiento a 36 pacientes del grupo de capecitabina para recibir tratamiento con Tykerb[®] mas capecitabina, de los cuales 26 fueron cambiados de tratamiento antes de progresión de la enfermedad mientras se encontraban recibiendo capecitabina sola. Para poder aislar el efecto terapéutico en la presencia del cambio de tratamiento (cross-over en ingles), se realizó un análisis de regresión de Cox considerando la transferencia como una covariable dependiente del tiempo y el efecto del tratamiento. Los resultados de este análisis sugieren una reducción clínicamente relevante en el riesgo de muerte de 20%, con un cociente de riesgos instantáneos en el efecto terapéutico de 0.80 (intervalo de confianza de 95% [CI]: 0.64, 0.99; p=0.043).

Un estudio aleatorizado Fase III (EGF111438) (N=540) comparó el efecto de lapatinib en combinación con capecitabina comparado con trastuzumab en combinación con capecitabina en la incidencia del SNC como el sitio de primera recaída en mujeres con cáncer de mama metastásico sobre-expresando HER2. Los pacientes fueron randomizados ya sea a lapatinib 1250 mg una vez al día (continuamente) mas capecitabina (2000 mg/m2/día los días 1-14 cada 21 días), o trastuzumab





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(dosis de carga de 8mg/kg seguido de infusiones de 6mg/kg cada 3 semanas) mas capecitabina (2500mg/m²/día, los días 1-14, cada 21 días). La aleatorización se estratificó según si habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab y el número de tratamientos previos para enfermedad metastásica (ninguno versus $\geq 1^a$. línea). El estudio se detuvo cuando en un análisis intermedio previamente planeado (N=475) demostró la superior eficacia del brazo de trastuzumab mas capecitabina y una baja incidencia de eventos en SNC.

El análisis final confirmó que los resultados del objetivo primario no fueron concluyentes debido al bajo número de eventos en SNC [8 pacientes (3.2%) en el brazo lapatinib mas capecitabina experimentaron metástasis con el SNC como el sitio de primera progresión, comparado con 12 pacientes (4.8%) en el brazo de trastuzumab mas capecitabina]. Los resultados finales de sobrevida libre de progresión y sobrevida global se muestran en la tabla 4. Los resultados finales confirmaron la superior eficacia del brazo trastuzumab mas capecitabina.

Tratamiento con la combinación con Tykerb[®] y trastuzumab:

En un estudio aleatorizado se evaluaron la eficacia y la seguridad de Tykerb[®] en combinación con trastuzumab en cáncer de mama metastásico. Las pacientes elegibles fueron mujeres con cáncer de mama metastásico Estadio IV con gene ErbB2 amplificado (o sobreexpresando proteína) quienes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanes. Además, por protocolo, los investigadores reportaron a las pacientes que habían presentado progresión en su régimen más reciente incluyendo trastuzumab para su tratamiento en fase metastasica. La mediana del número de regímenes conteniendo trastuzumab fue de tres. Las pacientes se randomizaron para recibir tanto Tykerb[®] 1,000 mg por vía oral una vez al día mas trastuzumab 4 mg/kg administrados en dosis de carga por vía venosa (IV), seguido por 2 mg/kg IV semanales (N = 148), o Tykerb[®] 1,500 mg por vía oral una vez al día (N = 148). Las pacientes que después de un mínimo de 4 semanas de tratamiento con Tykerb[®] en monoterapia presentaron progresión de la enfermedad, fueron elegibles para cambiar (cross-over en Inglés) al tratamiento combinado. De las 148 pacientes quienes habían recibido tratamiento en monoterapia, 77 (52%) fueron elegidas al momento de la progresión de la enfermedad para recibir el tratamiento combinado.



El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con Tykerb® y trastuzumab comparado con Tykerb® en monoterapia. Otros objetivos secundarios fueron evaluar y comparar los dos brazos de tratamiento en relación con la sobrevida global (SG), el índice de respuesta del tumor, el índice de beneficio clínico y el tiempo a la respuesta.

La mediana de la edad fue de 51 años, y 13% tenían 65 años o más. Noventa y cuatro por ciento (94%) eran Caucásicas. La mayoría de las pacientes en ambos brazos de tratamiento tenían enfermedad visceral (global 215 [73%] pacientes). Además, la mitad de las pacientes de la población en estudio eran receptor a estrógenos negativas y receptor a progesterona negativas (global 150 [51%] pacientes). Se presenta un resumen de los datos de eficacia en la Tabla 5 y de la sobrevida global en la Tabla 6. También se muestran los resultados del análisis del subgrupo basados en el factor de estratificación predefinido (estado del receptor hormonal) en la Tabla 7.

Tabla 5. Datos de Eficacia

	TYKERB mas trastuzumab (N = 148)	TYKERB en monoterapia (N = 148)
Mediana de la SLP ¹ , semanas (IC del 95%)	12.0 (8.1, 16.0)	8.1 (7.6, 9.0)
Cociente de riesgo, (IC del 95%) Valor P	0.73 (0.57, 0.93) 0.008	
Índice de respuesta (%) (IC de 95%)	10.3 (5.9, 16.4)	6.9 (3.4, 12.3)

Tabla 6. Datos de Sobrevida Global

	TYKERB mas trastuzumab (N = 148)	TYKERB en monoterapia (N = 148)
Fallecieron	105	113
Mediana de la sobrevivida global (meses) ¹ (IC del 95%)	14.0 (11.9, 17.2)	9.5 (7.6, 12.0)
Cociente de riesgo, IC del 95%	0.74 (0.57, 0.97) 0.026	

IC = índice de confianza

¹ Estimado de Kaplan-Meier

En otro estudio randomizado de apoyo en pacientes con cáncer primario de mama HER2 positivas, se evaluaron la eficacia y seguridad de lapatinib neoadyuvante combinado con trastuzumab y paclitaxel versus trastuzumab y paclitaxel, versus lapatinib y paclitaxel. El objetivo primario de este estudio fue evaluar y comparar la tasa de respuesta completa patológica (pRC) (definida como cáncer no invasivo de mama o solamente cáncer no-invasivo in situ de mama) al momento de la cirugía.

Tabla 7. Resumen de SLP y SG en el subgrupo con estado negativo de Receptor Hormonal (Lapatinib mas Trastuzumab)

	Lapatinib mas trastuzumab (N=75)	Lapatinib solo (N=75)	HR (95% CI)
SLP	15.4 semanas (8.4, 16.9)	8.2 semanas (7.4, 9.3)	0.73 (0.52, 1.03)
SG	17.2 meses (13.9, 19.2)	8.9 meses (6.7, 11.8)	0.62 (0.42, 0.90)

3.3.32. BAX326 250 UI. FACTOR IX DE COAGULACIÓN (RECOMBINANTE)] BAX326 500 UI. FACTOR IX DE COAGULACIÓN (RECOMBINANTE)] BAX326 1000 UI. FACTOR IX DE COAGULACIÓN (RECOMBINANTE)]

Acta No. 05 de 2014

Página 414 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**BAX326 2000 UI. FACTOR IX DE COAGULACIÓN
(RECOMBINANTE)]**

**BAX326 3000 UI. FACTOR IX DE COAGULACIÓN
(RECOMBINANTE)]**

Expediente : 20067035/20067036/20067034/20067079/20067080
Radicado : 2013137048
Fecha : 2013/11/22
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada vial contiene factor IX de coagulación (recombinante) 250 U.I
Cada vial contiene factor IX de coagulación (recombinante) obtenido de células CHO 500 U.I
Cada vial contiene factor IX de coagulación (Recombinante) 1000 U.I
Cada vial contiene factor IX de coagulación recombinante obtenido de células CHO 2000 U.I
Cada vial contiene factor IX de coagulación recombinante 3000 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Manejo perioperatorio en pacientes de 12 años o más con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes de 12 años o más con hemofilia B.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al ingrediente activo, a los excipientes o a la proteína de hámster

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de indicaciones y ampliación del grupo etareo, las solicitadas son:

Dosificación y grupo etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la

Acta No. 05 de 2014

Página 415 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX. Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:• La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes: Cálculo de la dosis inicial Unidades internacionales necesarias = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL) Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana .

Se solicita conceptuar sobre el inserto allegado con este radicado (No. 2013137048).Solicitud para los expedientes: 20067035-20067036-200677034-20067079-20067080.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones y de dosificación para los productos de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones: Control y prevención de episodios hemorrágicos con hemofilia B. Manejo perioperatorio con hemofilia B. Profilaxis rutinaria para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado con hemofilia B.

Nueva Dosificación y Grupo etario: La dosis y la duración del tratamiento con BAX326 depende de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y de la extensión de la hemorragia; así como del estado clínico del paciente, de su edad y de la recuperación de factor IX.

Para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio:

La dosis requerida se determina mediante las fórmulas siguientes:

Cálculo de la dosis inicial:

Unidades internacionales necesarias = Peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (% del normal o UI/dL) x el recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Recuperación incremental para pacientes previamente tratados de 12 años o más:

Una UI de BAX326 por kilogramo de peso corporal aumenta la actividad del factor IX circulante en 0,8 UI/dL

En el régimen profiláctico, para evitar o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos, la dosis es de entre 40 y 60 UI por kg, dos veces a la semana

En cuanto al inserto, la Sala considera que el interesado debe aclarar por qué se hace referencia a la marca Rixubis® y retirar la frase “No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños”.

3.3.33. BOTOX® BTX-A® 50

Expediente : 20004997
Radicado : 2013009345 / 2013121818
Fecha : 23/10/2013
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene toxina botulínica tipo A (*Clostridium boulinum*) 50 U.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina presináptica en las patologías:

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Parálisis cerebral, tremor espasticidad, distonías, mioclonias, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología: Tremor palatal esencial, disfonía espasmódica.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Traumatología/ortopedia: Padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Contraindicaciones: Los estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de botox en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas.

La seguridad y eficacia de botox en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la respuesta del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2013, numeral 3.3.5, en el sentido de allegar estudios clínicos comparativos adicionales versus la terapia estándar con un número mayor de pacientes en la indicación propuesta, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva indicación, adicional a las ya aprobadas, para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva Indicación: Alternativo en la Profilaxis del dolor de cabeza en Migraña Crónica.

Asimismo, recomienda aprobar la Posología y Vía de administración para la anterior indicación, así:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5

Acta No. 05 de 2014

Página 418 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1

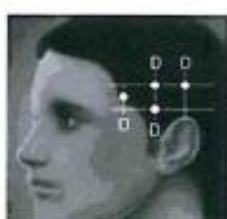


CO-SC-7341-1

pulgadas en inyección de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del musculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por musculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose en la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por musculo indicada en la siguiente tabla.



A. Corrugador: 5 U en c/lado
B. Prócer: 5 U (un sitio)
C. Frontal: 10 U en c/lado



D. Temporal: 20 U en c/lado



E. Occipital: 15 U en c/lado



F. Paraespinales cervicales: 10 U en c/lado
G. Trapecio: 15 U en c/lado

Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IMA)
Frontalb	20 unidades (4 sitios)
Corrugadorb	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Occipitalb	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Trapecio	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación aprobada en el presente concepto.

3.3.34. BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 2013009354 / 2013121819
Fecha : 23/10/2013
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene toxina botulinica tipo A *Clostridium botulinum* 200 U.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica.

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis focal axilar y palmar.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Traumatología/ ortopedia: Padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Contraindicaciones: En individuos con una hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de sus excipientes.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- En presencia de Miastenia Gravis o síndrome Eaton Lambert.
- En presencia de infección en los sitios propuestos para la inyección.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al concepto emitido en el Acta No. 18 de 2013, numeral 3.3.6, en el sentido de presentar los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia:

- Estudios clínicos comparativos adicionales versus la terapia estándar con un número mayor de pacientes en la indicación propuesta.
- Inserto versión B50200CDS15ENE2013 corregido en el código y en el término utilizado para el contenido de principio activo en el que hacen referencia a concentraciones. Así mismo se actualiza con relación al nuevo nombre de la indicación propuesta: Profilaxis de Migraña Crónica en Adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva indicación, adicional a las ya aprobadas, para el producto de la referencia, únicamente así:

Nueva Indicación: Alternativo en la Profilaxis del dolor de cabeza en Migraña Crónica.

Asimismo, recomienda aprobar la Posología y Vía de administración para la anterior indicación, así:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyección de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del musculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por musculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose en la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra

Acta No. 05 de 2014

Página 421 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

La anterior se hace extensivo para la concentración de 100 U del producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a la indicación aprobada en el presente concepto.

3.3.35. PEDIALYTE 60[®] MEQ CON ZINC

Expediente : 20020097
Radicado : 2013047865 / 2013150001
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen: Cloruro de sodio 175.7 mg, Gluconato de Zinc 6,0 mg, Glucosa monohidratada 1.188 g equivalente a 1.08 g de Glucosa anhidra, Citrato de sodio dihidratado 289.20 mg, Cloruro de potasio 150,6 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Pedialyte[®] 60 mEq con zinc está indicado para el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte[®] contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

Contraindicaciones: Pedialyte[®] 60 mEq con zinc está indicado para ayudar a tratar la deshidratación por diarrea moderada a grave. Pedialyte[®] 60 mEq con zinc repone los electrolitos y agua para ayudar al niño a sentirse mejor rápidamente. Pedialyte[®] contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la diarrea.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que la indicación para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Pedialyte® 60 mEq con zinc está indicado para el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte® contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

3.3.36. PEDIALYTE® 30 MEQ

Expediente : 22475
Radicado : 2013049026 / 2013119885 / 2013104609
Fecha : 21/10/2013
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL contienen: Cloruro de sodio 12.00 mg, Cloruro de potasio 149.00 mg; Cloruro de calcio 30.00 mg, Cloruro de magnesio 41.00 mg, Lactato de sodio 314.00 mg, Dextrosa 5.00 g

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Pedyalite 30 mEq está indicado para prevención temprana de la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

Contraindicaciones: Insuficiencia cardiaca o renal, hipertensión, edema pulmonar o periferica y toxemia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.7, en el sentido de aclarar que mediante radicado

Acta No. 05 de 2014

Página 423 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2013104609 del 16 de Septiembre se hizo alcance al expediente del producto de la referencia en el sentido de desistir de la solicitud de modificación de indicaciones; y ratificando la solicitud de aprobación de etiquetas, para lo cual se allegaron con las indicaciones anteriores como fueron aprobadas en el Acta No. 17 de 2011, numeral 3.3.8.

Por otra parte allegan los artes con la frase corregida de acuerdo a lo solicitado, esto con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que la indicación para el producto de la referencia es:

Indicaciones: Pedialyte® 30 mEq con zinc está indicado para el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos. Pedialyte® contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

**3.3.37. EXELON PARCHES 9 mg
EXELON PARCHES 18 mg
EXELON PARCHES 27 mg
EXELON PARCHES 36 mg**

Expediente : 19985874/19985987/19985986/19985985
Radicado : 2013043180 / 2013124902
Fecha : 29/10/2013
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada parche de 5 cm² contiene 9 mg de rivastigmina base; taza de liberación in vivo de 4,6 mg / 24 horas.

Cada parche de 10 cm² contiene 18 mg de rivastigmina base; taza de liberación in vivo de 9,5 mg / 24 horas.

Acta No. 05 de 2014

Página 424 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada parche de 15 cm² contiene 27 mg de rivastigmina base; taza de liberación in vivo de 13,3 mg / 24 horas.

Cada parche de 20 cm² contiene 36 mg de rivastigmina base; taza de liberación in vivo de 17,4 mg / 24 horas.

Forma farmacéutica: Parches transdermicos

Indicaciones: Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer. Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de parkinson idiopática (PDD).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.3.9, en el sentido de indicar que dicho requerimiento fue respondido mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.12.14, en la que se conceptuó favorablemente acerca de la modificación de indicaciones, esto con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dió respuesta a su solicitud mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.12.14.

3.3.38. KETOSTERIL® TABLETAS

Expediente : 19933951
Radicado : 2013152208
Fecha : 2013/12/19
Interesado : Fresenius Kabi Deutschland GMBH

Acta No. 05 de 2014

Página 425 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene 3-metil-2 oxovalérato cálcico (alfa-cetoanálogo a isoleucina) 67,0 mg; 4-metil-2 oxovalérato cálcico (alfa-cetoanálogo a leucina) 101,0 mg; 2-oxo-3-fenilpropionato de cálcico (alfa- cetoanálogo a fenilalanina) 68,0 mg; 3-metil-2-oxobutarato cálcico (alfa-cetoanálogo de valina) 86,0 mg; (dl)-2-hidroxi-4-metiltio-butírate cálcico (alfa-hidroxianálogo a metionina) 59,0 mg; acetato de lisina 105,0 mg; treonina 53,0 mg; triptófano 23,0 mg; histidina 38,0 mg; tirosina 30,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Sustituto de aminoácidos esenciales en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, para suplementar dietas estrictas bajas en proteínas. Uso de especialista.

Contraindicaciones: Hipercalcemia. Desórdenes de la asimilación de aminoácidos. Uso solamente bajo vigilancia médica especializada

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

- La información farmacológica contenida en el inserto, allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.
- (Solicitud de indicaciones, contraindicaciones)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que el inserto presentado contiene información adicional a la aprobada en el Registro Sanitario, teniendo en cuenta lo anterior el interesado debe realizar el trámite correspondiente a la Modificación de Indicaciones, Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencia, anexando los soportes pertinentes y la tarifa correspondiente al código 4049-3.

3.3.39. GLISURET 1.5 %

Expediente : 20064673

Acta No. 05 de 2014

Página 426 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2013081330

Fecha : 2013/07/24

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

Composición: Cada bolsa de 3000 mL contiene 45 g de glicina

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones de la Glicina 1,5% Solución de irrigación ya que actualmente figura en indicaciones: Fluido de irrigación urológica en los procesos transuretrales en que es necesario la endoscopia para distender e irrigar la vejiga urinaria. (Exp: 28437, 19948248, 20045559) Fluido de irrigación urológica en los procesos transuretrales. Exp: 19968771).

Y en Contraindicaciones: Ninguna conocida (exp: 28437) Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. (exp: 19948248, 19968771, 20045559).

Revisado el Martindale y Evaluaciones de Drugdex se encontró en Indicaciones: Las soluciones estériles de glicina 1,5% en agua, que son hipotónica y no conductor, se utilizan como soluciones de irrigación urogenitales durante ciertos procedimientos quirúrgicos, particularmente la resección transuretral de la próstata.

Y en Contraindicaciones y Precauciones: A) No utilice Glycine en pacientes con anuria [18] B)

Precauciones A) El balance de líquidos y electrolitos y los trastornos cardiovasculares y pulmonares pueden ser resultado de la absorción sistémica de soluciones de riego GLYCINE [18] B) Utilice el riego Glycine con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos que contengan Glicina al 1,5%, son:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Fluido de irrigación urológica en los procesos transuretrales en que es necesario la endoscopia para distender e irrigar la vejiga urinaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de sus componentes. Anuria.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes con insuficiencia hepática. El balance de líquidos y electrolitos y los trastornos cardiovasculares y pulmonares pueden ser resultado de la absorción sistémica de soluciones de riego con glicina.

3.3.40. ZINFORO® 600 mg

Expediente : 20039626
Radicado : 2014004693
Fecha : 20/01/2014
Interesado : AstraZeneca UK Limited

Composición: Cada vial contiene ceftarolina fosfamilo monoacetato monohidrato 668,4 mg equivalente a ceftarolina fosfamilo 600 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas de microorganismos sensibles, y como tratamiento empírico previo a la identificación de los microorganismos patógenos: infecciones complicadas de la piel y del tejido blando. Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos. Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. Reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. Penicilinas o carbapenemos).

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

Acta No. 05 de 2014

Página 428 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión INF.000.127-409.3.0 Fecha de revisión del texto: 5 de Agosto de 2013.
- Aprobación de información para prescribir clave 1-2014. Fecha de preparación de la versión Enero de 2014.

Nuevas Indicaciones:

- Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones
- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión INF.000.127-409.3.0 Fecha de revisión del texto: 5 de Agosto de 2013.
- Información para prescribir clave 1-2014. Fecha de preparación de la versión Enero de 2014.

Nuevas Indicaciones:

- Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones.
- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando.
- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

3.3.41. VISCOTEARS® GEL OFTALMICO

Expediente : 52498
Radicado : 2014005420
Fecha : 22/01/2014

Acta No. 05 de 2014

Página 429 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Novartis Pharma AG

Composición: Cada 1g de gel contiene 2 mg de carbomero.

Forma farmacéutica: Gel estéril intraocular

Indicaciones: Sustituto de lágrimas en caso de síndrome de ojo seco.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a uno de los componentes del gel. Durante el tratamiento no se debe utilizar lentes de contacto.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión 42393 PB296/1-ESP
- Aprobación de Prospecto internacional Fecha de publicación de la información: septiembre de 2011.

Nuevas Indicaciones:

Líquido lacrimal sustitutivo para el tratamiento del ojo seco, como la queratoconjuntivitis seca y el síndrome de Sjögren, así como en caso de película lacrimal inestable.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes de Viscotears lágrimas artificiales.

La punta del envase no debe entrar en contacto con ninguna superficie, incluida la ocular, ya que esto puede lesionar el ojo y contaminar el gel.

Viscotears gel no debe aplicarse si se llevan puestas las lentes de contacto. Estas se retirarán antes de la administración, y se dejará que transcurran al menos 30 minutos antes de colocarlas de nuevo. La cetrimida, que es el conservante de Viscotears, puede modificar el color de las lentes de contacto.

Acta No. 05 de 2014

Página 430 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si el paciente no mejora al cabo de 3 días de tratamiento, debe consultar al médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Debido a la gran viscosidad de este producto, la instilación de Viscotears lágrimas artificiales puede afectar de forma pasajera a la agudeza visual. Los pacientes que conducen vehículos o que utilizan máquinas deben ser informados de la posibilidad de alteración transitoria de la visión o de visión borrosa.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Inserto versión 42393 PB296/1-ESP**
- **Prospecto internacional Fecha de publicación de la información: septiembre de 2011.**

Nuevas Indicaciones:

Líquido lacrimal sustitutivo para el tratamiento del ojo seco, como la queratoconjuntivitis seca y el síndrome de Sjögren, así como en caso de película lacrimal inestable.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes de Viscotears® lágrimas artificiales.

La punta del envase no debe entrar en contacto con ninguna superficie, incluida la ocular, ya que esto puede lesionar el ojo y contaminar el gel.

Viscotears® gel no debe aplicarse si se llevan puestas las lentes de contacto. Estas se retirarán antes de la administración, y se dejará que transcurran al menos 30 minutos antes de colocarlas de nuevo. La cetrimida, que es el conservante de Viscotears®, puede modificar el color de las lentes de contacto. Si el paciente no mejora al cabo de 3 días de tratamiento, debe consultar al médico.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Debido a la gran viscosidad de este producto, la instilación de Viscotears® lágrimas artificiales puede afectar de forma pasajera a la agudeza visual. Los pacientes que conducen vehículos o que utilizan máquinas deben ser informados de la posibilidad de alteración transitoria de la visión o de visión borrosa.

3.3.42. COLISTINA® 150 mg/ VIAL

Expediente : 20068056
Radicado : 2013151910
Fecha : 2013/12/19
Interesado : Biospifar S.A

Composición: Colistimetato sódico equivalente a colistina base 150 mg/vial

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de infección pulmonar causada por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. También está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al colistimetato sódico o Polimixina B. Pacientes con Miastenia gravis.

Precauciones y Advertencias: Use con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

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

1. La unificación de las indicaciones, contraindicaciones, dosificación y grupo etario, solicitado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. La información solicitada corresponde a:

Acta No. 05 de 2014

Página 432 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de infección pulmonar causada por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. También está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al colistimetato sódico o Polimixina B. Pacientes con Miastenia Gravis.

Precauciones y Advertencias: Use con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

Dosificación y Grupo etario: Niños y adultos (incluyendo adultos mayores) hasta 60 Kg: 50000 unidades/Kg/día hasta un máximo de 75.000 unidades Kg/día. El total de la dosis debe ser dividida en tres dosis de intervalos de 8 horas aproximadamente. Por encima de 60Kg: 1-2 millones de unidades tres veces al día. La dosis máxima es 6 millones de unidades en 24 horas.

2. Inserto del producto V.01.2013.

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

1. Unificación de las indicaciones, contraindicaciones, dosificación y grupo etario:

Indicaciones: Tratamiento de infección pulmonar causada por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. También está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al colistimetato sódico o Polimixina B. Pacientes con Miastenia Gravis.

Precauciones y Advertencias: Use con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

Acta No. 05 de 2014

Página 433 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo etario: Niños y adultos (incluyendo adultos mayores) hasta 60 Kg: 50000 unidades/Kg/día hasta un máximo de 75.000 unidades Kg/día. El total de la dosis debe ser dividida en tres dosis de intervalos de 8 horas aproximadamente. Por encima de 60Kg: 1-2 millones de unidades tres veces al día. La dosis máxima es 6 millones de unidades en 24 horas.

2. Inserto del producto V.01.2013.

3.3.43. OPTOMICIN®

Expediente : 20063603
Radicado : 2013070156
Fecha : 2013/06/27
Interesado : Laboratorios Grin S.A. de C.V.

Composición: Cada gramo contiene estearato de eritromicina equivalente a eritromicina 5 mg.

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico

Indicaciones: La eritromicina es altamente efectiva contra microorganismos grampositivos y para *Chlamydia SP*. Es una alternativa para las infecciones resistentes a la penicilina, bacitracina y cefalosporinas. Útil en el tratamiento de infecciones oculares superficiales como: Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, beflaroconjuntivitis y meibomitis debidas a las cepas de microorganismos sensibles a este antibiótico. Se emplea en el manejo de algunos casos de úlceras corneales por *Pneumococcus* o *Streptococcus* resistentes a otros antibióticos. Si los organismos son sensibles también puede emplearse en queratitis debidas a *Neisseria* sp, especialmente en blefaritis recalcitrantes que no responden a otras terapias. Su empleo tópico en infecciones por *Chlamydia* es para controlar el tracoma. También está indicadas en la profilaxis del recién nacido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, queratitis por herpes simple, varicela, infecciones micóticas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones y contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

Indicaciones solicitadas: La eritromicina es altamente efectiva contra microorganismos grampositivos y para *Chlamydia SP*. Es una alternativa para las infecciones resistentes a la penicilina, bacitracina y cefalosporinas. Útil en el tratamiento de infecciones oculares superficiales como: Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, beflaroconjuntivitis y meibomitis debidas a las cepas de microorganismos sensibles a este antibiótico. Se emplea en el manejo de algunos casos de úlceras corneales por *Pneumococcus* o *Streptococcus* resistentes a otros antibióticos. Si los organismos son sensibles también puede emplearse en queratitis debidas a *Neisseria sp*, especialmente en blefaritis recalcitrantes que no responden a otras terapias. Su empleo tópico en infecciones por *Chlamydia* es para controlar el tracoma. También está indicadas en la profilaxis del recién nacido.

Contraindicaciones solicitadas: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, queratitis por herpes simple, varicela, infecciones micóticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo con lo establecido en la Norma Farmacológica 11.3.14.0.N20., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda el producto de la referencia por cuanto el principio activo se encuentra ventajosamente sustituido.

3.3.44. VENTILAN OSP INHALADOR

Expediente : 19900625
Radicado : 2013151026
Fecha : 18/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia

Composición: Cada dosis contiene sulfato de salbutamol micronizado equivalente a salbutamol 100 µg

Forma farmacéutica: Aerosoles

Acta No. 05 de 2014

Página 435 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques de asma leve, así como para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que se presentan en los pacientes con asma moderada y severa.

Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de PEF (por sus siglas en inglés peak expiratory flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., más de 1 mg / día de dipropionato de beclometasona) u orales. Al administrar este tratamiento primario basado en corticoesteroides, Ventilan proporciona a los pacientes con asma severa una medicación de rescate esencial para tratar exacerbaciones agudas. Si no hay una respuesta rápida o completa a esta medicación de rescate, entonces se requiere asesoría médica y tratamiento urgentes.

Ventilan proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) y rápida (en cinco minutos) que actúa contra la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Es un medicamento adecuado para emplearse a largo plazo en el alivio y prevención de los síntomas asmáticos.

Ventilan debe emplearse para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para evitar su aparición en aquellas circunstancias en las que el paciente sabe que experimentará un ataque asmático (p.ej. Antes de una rutina de ejercicio o de una exposición inevitable a alérgenos).

Ventilan es particularmente valioso si se emplea como medicación de rescate en los pacientes con asma leve, moderada o severa, siempre y cuando su





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

dependencia no retrase la introducción y el empleo de una terapia regular con corticoesteroides inhalados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Parto prematuro y amenaza de aborto.

Advertencias: Úsese con precaución en pacientes con tirotoxicosis. No se recomienda su uso en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Precauciones y Advertencias.
- Aprobación del Inserto versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013).
- Aprobación de la Información para prescribir versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013)

Nuevas Indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Ventilan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 05 de 2014

Página 437 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Ventilan debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Ventilan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier paso adicional que se requiera.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con Ventilan. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Nuevos Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados.

Acta No. 05 de 2014

Página 439 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Ventilan son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Ventilan puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea.

En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anomalías fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 05 de 2014

Página 441 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013)**
- **Información para prescribir versión GDS24/IPI08 (21 de Mayo de 2013)**

Nuevas Indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a Ventilan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con Ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Ventilan[®] debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Ventilan[®] debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Ventilan[®] para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier paso adicional que se requiera.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hay información acerca de los efectos de salbutamol en la fertilidad humana. No hubo efectos adversos en la fertilidad en animales.

Embarazo:

La administración de fármacos durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la experiencia mundial de comercialización de este medicamento, en raras ocasiones se han comunicado casos de anomalías congénitas, con inclusión de defectos en las extremidades y hendidura de paladar, en los descendientes de los pacientes tratados con Ventilan[®]. Algunas de las madres se encontraban tomando diversos medicamentos durante su embarazo. Como no es posible discernir algún patrón consistente de defectos, y como la tasa basal de anomalías congénitas es del 2-3%, no se puede establecer alguna relación con el uso de salbutamol.

Lactancia:

Como el salbutamol probablemente se secreta en la leche materna, no es recomendable utilizarlo en madres lactantes, a menos que los beneficios esperados excedan cualquier riesgo potencial. Se desconoce si el salbutamol presente en la leche materna produce algún efecto perjudicial en los recién nacidos.

Nuevos Efectos Adversos:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados.

Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con beta-2 agonistas.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos:

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares:

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Sobredosis:

Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis con Ventilan son eventos pasajeros mediados farmacológicamente por beta agonistas.

Después de una sobredosificación con Ventilan puede presentarse hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles de potasio en suero.

Se ha reportado acidosis láctica en asociación con dosis terapéuticas altas así como en sobredosis por tratamiento con beta-agonistas de acción corta, por lo tanto puede indicarse el monitoreo buscando lactato sérico elevado y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si hay persistencia o empeoramiento de taquipnea a pesar de la resolución de otros signos de broncoespasmo tales como las sibilancias) en el manejo de la sobredosis.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Farmacodinamia:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial provocando broncodilatación de corta duración (4 a 6 horas) de presentación rápida (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas.

Datos Preclínicos de Seguridad:

Al igual que otros potentes agonistas selectivos de los receptores beta-2 adrenérgicos, el salbutamol ha demostrado ser teratogénico en ratones cuando se administra vía subcutánea.

En un estudio de reproducción, se encontró que un 9.3% de los fetos presentaba hendidura de paladar, a dosis de 2.5 mg/kg, la cual representa el cuádruple de la dosis oral máxima administrada en humanos. Al administrar dosis orales de 0.5, 2.32, 10.75 y 50mg/kg/día a ratas preñadas, no hubo anormalidades fetales significativas. El único efecto tóxico observado fue un aumento en la tasa de mortalidad neonatal al más alto nivel de dosificación, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado en conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos, a dosis de 50mg/kg/día, la cual representa 78 veces la dosis oral máxima administrada en humanos.

En un estudio para evaluar el efecto en la fertilidad y reproducción en general en ratas a dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, con la excepción de una reducción en el número de crías sobrevivientes al día 21 post parto con la dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrio-fetal, tamaño de la camada, peso al nacer o crecimiento.

3.3.45. METALYSE® 10.000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19932170
Radicado : 2014006938
Fecha : 24/01/2014

Acta No. 05 de 2014

Página 446 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición: Cada vial contiene 50 mg de tenecteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Trombolítico. Tratamiento trombolítico para el infarto agudo de miocardio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Alteraciones significativas de sangrado actual o en los últimos 6 meses, anticoagulación oral concomitante, historia de alteraciones del SNC (neoplasias, aneurisma, cirugía intracraneal o espinal), diátesis hemorrágica conocida, hipertensión severa no controlada; cirugía mayor, biopsia de órgano parenquimatoso, trauma significativo en los últimos 2 meses; trauma reciente de cabeza o cráneo, reanimación cardio pulmonar prolongada (> 2 min.) En las últimas 2 semanas; disfunción hepática severa incluyendo falla hepática, hipertensión portal (várices esofágicas) y hemorrágicas, úlcera péptica activa, aneurisma arterial y malformación arteriovenosa conocida, neoplasia con riesgo aumentado de sangrado. La complicación más comunmente encontrada es el sangrado. Puede presentarse arritmias de reperfusión. En caso de trombos de corazón izquierdo (estenosis mitral, fibrilación auricular) puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos. Aunque no se ha observado formación de anticuerpos postratamiento, no existe experiencia con la readministración.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir CCDS versión 0245-06 del 9 de Diciembre de 2013.

Nuevas Indicaciones: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas.

Nuevas Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 447 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3)
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y precauciones:

Debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con Metalyse® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de

Acta No. 05 de 2014

Página 449 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con Metalyse® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de Metalyse® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:

Acta No. 05 de 2014

Página 450 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia:

El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

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

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir CCDS versión 0245-06 del 9 de Diciembre de 2013.**

Nuevas Indicaciones: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas.

Nuevas Contraindicaciones:

El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 451 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3)
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos

Acta No. 05 de 2014

Página 452 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y precauciones:

Debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con Metalyse® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con Metalyse[®] debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de Metalyse[®] cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la perfusión.

Acta No. 05 de 2014

Página 454 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia:

El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

**3.3.46. SERETIDE DISKUS 50/100 µg
SERETIDE DISKUS 50/250 µg
SERETIDE DISKUS 50/500 µg**

Expediente : 19902534/20013309/19902533
Radicado : 2013150770
Fecha : 18/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Acta No. 05 de 2014

Página 455 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada dosis contiene salmeterol xinafoato equivalente a salmeterol 50 µg y furoato de fluticasona 100 µg

Cada dosis contiene salmeterol xinafoato equivalente a salmeterol 50 µg y furoato de fluticasona 250 µg.

Cada dosis contiene salmeterol xinafoato equivalente a salmeterol 50 µg y furoato de fluticasona 500 µg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Tratamiento regular de las enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias (incluyendo asma) del adulto, cuando el uso de una asociación de broncodilatador y corticosteroide inhalados sea apropiado.

Seretide se indica en el tratamiento periódico de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), incluyendo asma en niños y adultos, donde sea adecuado utilizar una terapia de combinación (broncodilatador y corticoesteroide inhalado).

Esto podría incluir:

Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.

Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requiera corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Seretide se indica en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y efisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, o a cualquiera de sus componentes. Enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio. Seretide se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 456 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Aprobación de efectos adversos y sobredosis.
- Aprobación de inserto versión GDS31/IPI16 (25 de Abril de 2013)
- Aprobación de información para prescribir versión GDS31/IPI16 (25 de Abril de 2013)

Nueva Dosificación y Administración:

Seretide Inhalador es solamente para inhalación.

Se debe concientizar a los pacientes de que Seretide Inhalador debe ser usado con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un doctor, de modo que la potencia de Seretide que estén recibiendo siga siendo la óptima, y que sólo se cambie de acuerdo con el asesoramiento del doctor.

ASMA (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):

La dosis debe ser ajustada a la más baja con la que se mantenga el control eficaz de los síntomas. Donde el control de los síntomas se mantenga con Seretide dos veces al día, el ajuste a la mínima dosis eficaz podría incluir la administración de Seretide una vez al día.

Se les debe administrar a los pacientes la potencia de Seretide que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide con una dosis del corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma. Para los pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma.

Dosis recomendada:

Acta No. 05 de 2014

Página 457 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día; ó

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día; ó

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Niños de 4 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

No hay datos disponibles acerca del uso de Seretide en niños menores de 4 años de edad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Para los pacientes adultos la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día. Se ha demostrado que Seretide Accuhaler/Diskus reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con deterioro renal o hepático.

Nuevas indicaciones:

Asma (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas): Seretide está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas).

Esto podría incluir:

Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.

Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.

Acta No. 05 de 2014

Página 458 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Seretide está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema y se ha demostrado que reduce la tasa de mortalidad por todas las causas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La formulación Seretide Accuhaler/Diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento. El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide.

Además, cuando el régimen posológico actual de Seretide haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con Seretide no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con Seretide, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, Seretide debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

Seretide debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Seretide debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, Seretide debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent (un componente de Seretide) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Nuevos Efectos Adversos:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ ay $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ ay $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ ay $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.

Acta No. 05 de 2014

Página 462 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Poco comunes: Cataratas

Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco comunes: Hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.

Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Temblor.

Trastornos Cardiacos:

Poco comunes: Palpitaciones taquicardia, fibrilación auricular.

Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Comunes: Ronquera/disfonia.

Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:

Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Datos Post-mercadeo

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones por hipersensibilidad como:

Raras: Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos endocrinos

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Raros: Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Raros: Bronco-espasmo paradójico

Sobredosis:

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con Seretide, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los síntomas esperados y los signos de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta2 -adrenérgica excesiva, incluyendo temblor fino, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipokalemia.

No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas podría ocasionar un deterioro temporal del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo ninguna acción de emergencia, ya que normalmente la función suprarrenal se recupera en pocos días.

Si se siguen administrando dosis de Seretide superiores a las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se produzca un deterioro corticosuprarrenal significativo. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de crisis suprarrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis superiores a las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas se incluye hipoglucemia asociada con secuelas de desmayos y/o convulsiones. Entre las situaciones que tienen el potencial de desencadenar una crisis suprarrenal aguda se incluyen: exposición a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosificación del componente propionato de fluticasona inhalado.

Acta No. 05 de 2014

Página 464 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide superiores a las aprobadas. Es importante que se revise la terapia con regularidad y se disminuya la dosificación a la dosis más baja aprobada, con la cual se mantenga un control eficaz de la enfermedad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias.**
- **Información de Efectos adversos y Sobredosis.**

Nuevas indicaciones:

Asma (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas)

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (Enfermedad Obstructiva Reversible de las Vías Aéreas.

Esto podría incluir:

Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.

Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema

No se acepta como indicación la frase “se ha demostrado que reduce la tasa de mortalidad por todas las causas” por cuanto la Sala considera que no se aporta información que lo sustente.

Nueva Dosificación y Administración:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Seretide[®] Inhalador es solamente para inhalación.

Se debe concientizar a los pacientes de que Seretide[®] Inhalador debe ser usado con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando se encuentren asintomáticos.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un doctor, de modo que la potencia de Seretide[®] que estén recibiendo siga siendo la óptima, y que sólo se cambie de acuerdo con el asesoramiento del doctor.

ASMA (Enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):

La dosis debe ser ajustada a la más baja con la que se mantenga el control eficaz de los síntomas. Donde el control de los síntomas se mantenga con Seretide[®] dos veces al día, el ajuste a la mínima dosis eficaz podría incluir la administración de Seretide[®] una vez al día.

Se les debe administrar a los pacientes la potencia de Seretide[®] que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada para la severidad de su enfermedad.

Si un paciente está controlado inadecuadamente con la monoterapia con un corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide con una dosis del corticosteroide terapéuticamente equivalente podría resultar en una mejoría en el control del asma. Para los pacientes cuyo control del asma sea aceptable bajo la monoterapia con el corticosteroide inhalado, la sustitución por Seretide[®] podría permitir una reducción de la dosis del corticosteroide y mantener al mismo tiempo el control del asma.

Dosis recomendada:

Adultos y adolescentes de 12 y más años de edad:

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día; ó

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 125 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día; ó

Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 250 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.

Niños de 4 y más años de edad:

Acta No. 05 de 2014

Página 466 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**Dos inhalaciones de 25 microgramos de salmeterol y 50 microgramos de propionato de fluticasona dos veces al día.
No hay datos disponibles acerca del uso de Seretide en niños menores de 4 años de edad.**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Para los pacientes adultos la dosis recomendada es de dos inhalaciones de 25/125 a 25/250 microgramos de salmeterol/propionato de fluticasona dos veces al día. Se ha demostrado que Seretide Accuhaler/Diskus reduce la tasa de mortalidad por todas las causas, cuando se administra a una dosis de 50/500 microgramos dos veces al día

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en aquellos con deterioro renal o hepático.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La formulación Seretide Accuhaler/Diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide.

Además, cuando el régimen posológico actual de Seretide® haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con Seretide® no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con Seretide[®], se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, Seretide[®] debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

Seretide debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis. En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Seretide[®] debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, Seretide[®] debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos (SMART), el cual comparó la seguridad de Serevent® (un componente de Seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con Serevent[®]. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con Serevent[®], podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent[®]. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent[®].

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Nuevos Efectos Adversos:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ ay $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ ay $< 1/100$), raras





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

($\geq 1/10,000$ ay $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10,000$). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.

Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Poco comunes: Cataratas

Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco comunes: Hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.

Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: Temblor.

Trastornos Cardiacos:

Poco comunes: Palpitaciones taquicardia, fibrilación auricular.

Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Acta No. 05 de 2014

Página 471 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Comunes: Ronquera/disfonia.

Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:

Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Datos Post-mercadeo

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones por hipersensibilidad como:

Raras: Angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo) y broncoespasmo.

Trastornos endocrinos

Posibles efectos sistémicos incluyen:

Raros: Síndrome de Cushing, manifestaciones cushinoides, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Raros: Bronco-espasmo paradójico

Sobredosis:

A continuación se presenta la información disponible acerca de las sobredosis con Seretide, salmeterol y/o propionato de fluticasona:

Los síntomas esperados y los signos de la sobredosificación con salmeterol son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta2 -adrenérgica excesiva, incluyendo temblor fino, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipokalemia.

No hay tratamiento específico para una sobredosis con salmeterol y propionato de fluticasona. Si se presenta sobredosis, se debe dar al paciente medidas de soporte y monitoreo apropiado según sea necesario.

La inhalación aguda de dosis de propionato de fluticasona superiores a las aprobadas podría ocasionar un deterioro temporal del eje hipotálamo-





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hipófiso-suprarrenal. Por lo general, no es necesario llevar a cabo ninguna acción de emergencia, ya que normalmente la función suprarrenal se recupera en pocos días.

Si se siguen administrando dosis de Seretide superiores a las aprobadas durante periodos prolongados, es posible que se produzca un deterioro corticopararrenal significativo. En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de crisis suprarrenal aguda, principalmente en niños expuestos a dosis superiores a las aprobadas durante periodos prolongados (varios meses o años); entre las características observadas se incluye hipoglucemia asociada con secuelas de desmayos y/o convulsiones. Entre las situaciones que tienen el potencial de desencadenar una crisis suprarrenal aguda se incluyen: exposición a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, infecciones o cualquier reducción rápida en la dosificación del componente propionato de fluticasona inhalado.

No se recomienda que los pacientes reciban dosis de Seretide superiores a las aprobadas. Es importante que se revise la terapia con regularidad y se disminuya la dosificación a la dosis más baja aprobada, con la cual se mantenga un control eficaz de la enfermedad.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir en el sentido de retirar la frase “se ha demostrado que reduce la tasa de mortalidad por todas las causas” del ítem de Indicaciones.

3.3.47. ISODINE®

Expediente : 20024063
Radicado : 2013133958
Fecha : 18/11/2013
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de ambroxol clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta Bucal

Indicaciones: Coadyuvante en el alivio del dolor y las molestias de la garganta

Acta No. 05 de 2014

Página 473 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes con intolerancia a la fructosa, por el contenido de sorbitol.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el alivio del dolor y las molestias de la garganta gracias a sus efectos locales como antiinflamatorio y anestésico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, por cuanto aduce efectos farmacológicos que no corresponden al principio activo (ambroxol clorhidrato).

Adicionalmente, la Sala no encuentra pertinente que dos productos con diferentes principios activos cuenten con el mismo nombre comercial Isodine®.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. FELDENE® INTRAMUSCULAR 40 mg.

Expediente : 224257
Radicado : 2013149623
Fecha : 2013/12/16
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 2 mL de solución inyectable contiene 40 mg de piroxicam.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antiinflamatorio





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la aprobación de la inclusión del texto “Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.”, en las advertencias del producto, de acuerdo a los conceptos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitidos en Acta No. 1 de 2007, numeral 2.3.4. y el Acta No. 35 de 2007, numeral 2.8.27., para que figuren de la siguiente manera:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
Reacciones alérgicas a Ácido Acetil Salicílico o AINES.
Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
Disfunción hepática severa.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min).
Insuficiencia hepática moderada.
Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
El uso concomitante con el Acido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de Úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
En el caso del Acido Acetil Salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Acta No. 05 de 2014

Página 475 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

- Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de noviembre 4 de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 mL/min).
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de noviembre 4 de 2013, para el producto de la referencia.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.4.2. SOLU-CORTEF® 500 mg.

Expediente : 39185
Radicado : 2013149629
Fecha : 2013/12/16
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada vial (act-o-vial) contiene succinato sódico de hidrocortisona equivalente a hidrocortisona 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la aprobación de la inclusión del texto “Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.”, en las advertencias del producto, de acuerdo a los conceptos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitidos en Acta No. 1 de 2007, numeral 2.3.4. y Acta No. 35 de 2007, numeral 2.8.27., para que figuren de la siguiente manera:

-Contraindicaciones solicitadas:

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

-Advertencias y Precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas.

Acta No. 05 de 2014

Página 477 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

-Información para prescribir basada en CDS versión 5.0 de noviembre 4 de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 5.0 de noviembre 4 de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.3. SOLU-CORTEF® 100 mg. POLVO PARA INYECCIÓN.

Expediente : 34019
Radicado : 2013149617
Fecha : 2013/12/16

Acta No. 05 de 2014

Página 478 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Pfizer S A S

Composición: Cada 2 mL (al mezclarse) contiene succinato sódico (hemisuccinato) de hidrocortisona equivalente a hidrocortisona 100 mg.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia Corticosteroide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapias

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos la aprobación de la inclusión del texto “Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.”, en las advertencias del producto, de acuerdo a los conceptos de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitidos en Acta No. 1 de 2007, numeral 2.3.4. y Acta No. 35 de 2007, numeral 2.8.27., para que figuren de la siguiente manera:

-Contraindicaciones: Infecciones fungosas sistémicas.

Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

-Advertencias y Precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

-Información para prescribir basada en CDS versión 5.0 de noviembre 4 de 2013.

Acta No. 05 de 2014

Página 479 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 5.0 de noviembre 4 de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.4. OXICODAL® 300 mg

Expediente : 19952972
Radicado : 2013064331
Fecha : 2013/12/12
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene oxcarbazepina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de las crisis epilépticas parciales (incluidas las de subtipo simple, complejo y las crisis parciales con posterior generalización secundaria) y de las crisis tónicoclónicas generalizadas en adultos y niños desde 1 mes de edad. Para uso en monoterapia o terapia combinada. Puede reemplazar otros antiepilépticos cuando el tratamiento actual produce un control insuficiente de las convulsiones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la oxcarbazepina o alguno de los componentes de la formulación.

En Respuesta a llamada de revisión de oficio del Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1, el interesado allega etiquetas con las siguientes contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes de la formulación. Bloqueo atrioventricular, insuficiencia renal y hepática, cardiopatías, embarazo, lactancia y niños menores de cinco (5) años. No se debe discontinuarse abruptamente y deben realizarse análisis hematológicos. Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio.

Una vez revisado el producto Trileptal de 300mg, se encontraron aprobadas las siguientes contraindicaciones:

Contraindicaciones

“Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de los excipientes. Advertencias: hipersensibilidad, efectos dermatológicos, hiponatremia, efectos hepáticos. Efectos hematológicos, ideas de suicidio y comportamiento suicida, anticonceptivos hormonales”.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones anteriormente expuestas, teniendo en cuenta que el oxicodal 300mg tiene aprobada dentro de sus indicaciones: (...) crisis tónicoclónicas generalizadas en adultos y niños desde 1 mes de edad (...) y como contraindicaciones solicita: (...) niños menores de cinco (5) años. (...).

Asimismo se solicita informar si el concepto emitido será extensivo para todos los productos con el mismo principio activo.

Acta No. 05 de 2014

Página 481 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la unificación de contraindicaciones para todos los productos que contengan el principio activo oxcarbazepina, incluyendo el de la referencia, quedando así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de la formulación. Bloqueo atrioventricular, insuficiencia renal y hepática, cardiopatías, embarazo, lactancia y niños menores de cinco (5) años. No se debe discontinuar abruptamente y deben realizarse análisis hematológicos. Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio.

3.4.5. AMBROXOL 15 mg / 5 mL

Expediente : 6328
Radicado : 2013086257
Fecha : 2013/12/18
Interesado : Colmed LTDA

Composición: Cada 100 mL contiene ambroxol clorhidrato 0,3 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Mucolítico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica.

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 considerar la unificación de contraindicaciones teniendo en cuenta que en el registro sanitario INVIMA 2005M-001069-R1 se establecen: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o tirotoxicosis. Y en el Registro Sanitario INVIMA 2006 M-005048 R1 se establece: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica. Mas aún teniendo en cuenta que

Acta No. 05 de 2014

Página 482 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se solicita con el radicado 2013086257, el cambio de condición de venta a Venta Libre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la unificación de contraindicaciones para todos los productos que contengan el principio activo ambroxol clorhidrato 0,3 g jarabe, incluyendo el de la referencia, quedando así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica. Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o tirotoxicosis.

3.4.6. TEVETEN® PLUS TABLETAS

Expediente : 19954232
Radicado : 2013150000
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S A

Composición: Cada tableta recubierta contiene mesilato de eprosartan dihidrato equivalente a eprosartan base 600 mg, Hidroclorotiazida 12,5mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a las sulfonamidas. Embarazo y lactancia. Grave disfunción renal (eliminación de creatinina <30 mL/min)

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión 30010022-R2/14.
- Aprobación de la información para prescribir versión SOLID 1000332372/ 2013

Acta No. 05 de 2014

Página 483 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a eprosartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, segundo y tercer trimestres de gestación.
- Disfunción hepática severa.
- Colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Disfunción renal severa (depuración de creatinina <30 ml/minuto).
- Enfermedad renal bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón funcionante solitario.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistente a la terapia.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 30010022-R2/14.
- Información para prescribir versión SOLID 1000332372/ 2013

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a eprosartán, a sustancias derivadas de las sulfonamidas (como hidroclorotiazida) o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, segundo y tercer trimestres de gestación.
- Disfunción hepática severa.
- Colestasis y trastornos biliares obstructivos.
- Disfunción renal severa (depuración de creatinina <30 mL/minuto).
- Enfermedad renal bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis severa de un riñón funcionante solitario.
- Hipopotasemia o hipercalcemia resistente a la terapia.
- Hiponatremia refractaria.
- Hiperuricemia sintomática/gota

Acta No. 05 de 2014

Página 484 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.**

3.4.7. 3 TC SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 203871
Radicado : 2013148422
Fecha : 13/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: La formulación 3TC, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH

Contraindicaciones: El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

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

- Aprobación de la modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de interacciones.
- Aprobación de inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

Acta No. 05 de 2014

Página 485 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- **Insuficiencia renal:**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación

- **Pancreatitis:**

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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





Se debe tener precaución al administrar 3TC a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa:**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica:**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B:

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

Embarazo y Lactancia:

Los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta.

Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero.

En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.6 y 3.3. La lamivudina fue detectable en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina en lactantes en lactancia.

Nuevas Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{m\acute{a}x}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de 3TC. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de 3TC, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de 3TC en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Interacciones.**
- **Inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- **Insuficiencia renal:**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación

- **Pancreatitis:**

Acta No. 05 de 2014

Página 491 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar 3TC a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa:**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que





existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica:**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B:**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

Embarazo y Lactancia:

Los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta.

Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero.

En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.6 y 3.3. La lamivudina fue detectable en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina en lactantes en lactancia.

Nuevas Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{m\acute{a}x}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de 3TC. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de 3TC, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de 3TC en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina.

3.4.8. 3 TC 150 mg TABLETAS

Expediente : 203872
Radicado : 2013147084
Fecha : 12/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de lamivudina.

Forma farmacéutica: Tableta





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: La formulación 3TC, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH

Contraindicaciones: El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de nueva información de seguridad.
- Aprobación de inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- Insuficiencia renal:

Acta No. 05 de 2014

Página 497 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación.

- **Pancreatitis:**

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar 3TC a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa:**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente





Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica:

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B:

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

Embarazo y Lactancia:

Los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta.

Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero.

En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.6 y 3.3. La lamivudina fue detectable en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina en lactantes en lactancia.

Nuevas Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{m\acute{a}x}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de 3TC. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de 3TC, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P.carinii*).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de 3TC en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Nuevas Interacciones**
- **Inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

No se recomienda el uso de la formulación 3TC como monoterapia. Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo 3TC, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con 3TC, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

- **Insuficiencia renal:**

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación.

- **Pancreatitis:**

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de 3TC hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar 3TC a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con 3TC en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa:**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica:**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B:**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación 3TC, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con 3TC, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de 3TC en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Solución oral:

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

Embarazo y Lactancia:





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta.

Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/mL) a concentraciones similares a las encontradas en el suero.

En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.6 y 3.3. La lamivudina fue detectable en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

trifosfato de lamivudina en lactantes en lactancia.

Nuevas Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{m\acute{a}x}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de 3TC. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de 3TC, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de 3TC en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina

**3.4.9. OLMETEC HCT 20/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
OLMETEC HCT 40/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19954949/19954951
Radicado : 2013139405
Fecha : 28/11/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. Anuria. No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. Anuria. No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema

Acta No. 05 de 2014

Página 509 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal. Insuficiencia hepática. Lupus eritematoso sistémico. No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos. Efectos metabólicos y endocrinos y desequilibrio electrolítico propios de las tiazidas. Riesgo de miopia aguda transitoria y glaucoma agudo de angulo estrecho

En cuanto a la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe incluir la advertencia de “Riesgo de miopia aguda transitoria y glaucoma agudo de angulo estrecho” y en el ítem de Embarazo incluir lo relacionado con el principio activo Olmesartan.

3.4.10. LUCENTIS® 10 mg /mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 2013153787
Fecha : 20/12/2013
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición: Cada vial con 0.23 mL contiene contiene 2.3 mg de ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) de tipo neovascular (<humedad>). La pérdida de la visión por edema macular diabético (EMD). Manejo de edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina de tipo no isquémico. La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Pacientes con infección periocular u ocular activas o sospechosas. Pacientes con inflamación intraocular activa.

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

- Aprobación de la modificación de Contraindicaciones
- Modificación en Farmacodinamia.

Acta No. 05 de 2014

Página 510 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación del inserto versión 2013-PSB/GLC-0644-s de 31 Octubre 2013.
- Aprobación para la información para prescribir (declaración sucinta) versión 2013-PSB/GLC-0644-s de 31 Octubre 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Se incluye: Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Se incluye en Farmacodinamia: Degeneración macular asociada a la edad o la miopía patológica, y al edema macular

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

- Inclusión de la Contraindicación: “Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas” adicional a las aprobadas.
- Inclusión en la Información en Farmacodinamia: “Degeneración macular asociada a la edad o la miopía patológica, y al edema macular”
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0644-s de 31 Octubre 2013.
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2013-PSB/GLC-0644-s de 31 Octubre 2013

3.4.11. ZIAGEN® SOLUCIÓN ORAL ZIAGEN® TABLETAS

Expediente : 19904122/19904123
Radicado : 2013153347
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene de abacavir sulfato equivalente a abacavir 2000 mg.
Cada tableta contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 300 mg.

Acta No. 05 de 2014

Página 511 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución oral y tableta recubierta

Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños.

Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones ziagen en tabletas o en solución oral. Ziagen se contraindica en los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la Modificación de precauciones y advertencias, para el producto de la referencia.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Acta No. 05 de 2014

Página 512 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

- Tratamiento Clínico

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de





hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexamr, Trizivirmr), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar Ziagen a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa:

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con





uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica:

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillan-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas:





Los pacientes que reciben Ziagen, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección:

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

- Infarto de Miocardio:

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como Trizivir), la relación plasma materno: leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia, así:

Acta No. 05 de 2014

Página 519 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad:

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen® desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p < 0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p < 0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen[®], pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen[®].

- **Tratamiento Clínico**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen[®]. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen[®], ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexamr, Trizivir[®]), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen[®] si no





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- **Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen®**

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen®, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen® en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen®, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- **Información esencial para el paciente**

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen[®], la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen[®] que nunca deben tomar nuevamente Ziagen[®], ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen[®], se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen[®] restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen[®] por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen[®]. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar Ziagen® a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen® en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa:**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica:**

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillan-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas:**

Los pacientes que reciben Ziagen®, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Transmisión de la infección:**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen[®], prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen[®] en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

- **Infarto de Miocardio:**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Embarazo y Lactancia:

No se ha establecido el uso seguro de Ziagen[®] en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen[®] durante el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como Trizivir), la relación plasma materno: leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

3.4.12. VOLIBRIS® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS VOLIBRIS® 5 mg

Expediente : 20001582/20001583
Radicado : 2013153599
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 05 de 2014

Página 527 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de ambrisentan

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de ambrisentan

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Nueva información de Estudios clínicos/eficacia.
- Aprobación del inserto versión CCDS 10.0 del 16 de Julio de 2012.
- Aprobación de la información para prescribir versión CCDS 10.0 del 16 de Julio de 2012.

Nuevas Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes. Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Deterioro Hepático:

Acta No. 05 de 2014

Página 528 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan.

Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos.

Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

- Cambios Hematológicos:

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

- Retención de Líquidos:

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

- Enfermedad Pulmonar Venooclusiva:

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la





terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva

Nueva información de Estudios clínicos/Eficacia

Se completaron dos estudios en Fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seguridad y eficacia multicéntrica de 12 semanas en 393 pacientes con HTP. Los dos estudios fueron idénticos en diseño a excepción de la región geográfica del sitio de investigación y las dosis de ambrisentan. Las dosis seleccionadas para el primer estudio fueron de 5 y 10 mg diariamente (192 sujetos), mientras que el segundo estudio evaluó las dosis de 2.5 y 5 mg diariamente (202 sujetos). El criterio de valoración primario del estudio fue una caminata de 6 minutos (6MWD). Además, fueron evaluados para eficacia el tiempo hasta empeoramiento clínico, clase funcional de la WHO, disnea y Encuesta de Salud SF-36.

Se observó un incremento en 6MWD tan pronto como 4 semanas después del inicio del tratamiento con ambrisentan, con una respuesta de dosis observada después de 12 semanas de tratamiento. Los resultados de AMB-321 demostraron que 5 mg y 2.5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 59.4 metros ($p < 0.001$) y 32.3 metros ($p = 0.022$), respectivamente. De manera similar, los resultados de AMB-320 demostraron que 10 mg y 5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 51.4 metros ($p < 0.001$) y 30.6 metros ($p = 0.008$), respectivamente. Se observó una mejoría significativa en 6MWD para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo por lo tanto, el análisis pre-especificado de los criterios de valoración secundaria tanto en los estudios controlados con placebo individuales, como en el análisis combinado de estos estudios se enfoca en el grupo de ambrisentan combinado. Los estudios individuales no estuvieron estadísticamente potenciados para examinar los criterios de valoración secundarios. Debido a que el tamaño de muestra mayor del análisis combinado en Fase 3 tuvo el mayor poder de examinar criterios de valoración secundarios, éste proporcionó estimaciones más precisas de estos efectos de tratamiento con ambrisentan.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico, un indicador de progresión de la enfermedad, fue un criterio de valoración secundario clave en los dos estudios controlados con placebo en Fase 3. La prueba de rango logarítmico para la comparación del grupo de ambrisentan combinado versus placebo demostró





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

que un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HTP se observó para sujetos que recibieron ambrisentan ($p < 0.001$). Además, la razón de riesgo fue 0.29 (95% CI: 0.14 a 0.59), indicando un 71% de reducción en la probabilidad de empeoramiento clínico dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas para sujetos que recibieron ambrisentan en comparación con placebo. Las conclusiones del análisis combinado fueron apoyadas por tendencias similares en los estudios individuales. En AMB-320, un incremento doble en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan; sin embargo, la comparación de rango logarítmico del grupo de ambrisentan combinado versus el grupo de placebo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HTP ($p = 0.214$). En AMB-321, un incremento cuádruple en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan. La prueba de rango logarítmico demostró un retraso significativo en el tiempo hasta empeoramiento clínico de HTP para la comparación del grupo combinado de ambrisentan versus el grupo de placebo ($p < 0.001$).

El análisis primario de la clase funcional de la WHO utilizó un cambio de 7 puntos desde la escala de la línea basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Los cambios positivos (+1, +2, ó +3) indicaron un deterioro en la clase funcional de la WHO, y los cambios negativos (-1, -2, ó -3) indicaron una mejoría en la clase funcional de la WHO. Para el análisis combinado, el grupo combinado de ambrisentan demostró una mejoría global estadísticamente significativa en el cambio desde la línea basal en la clase funcional de la WHO en la semana 12 en comparación con placebo ($p = 0.009$). El efecto de tratamiento positivo observado para el grupo de ambrisentan combinado se debió principalmente a una reducción quintuple en el porcentaje de sujetos que deterioraron al menos 1 clase de la WHO en comparación con placebo. Se observaron tendencias similares en los análisis individuales de AMB-320 ($p = 0.036$) y AMB-321 ($p = 0.117$), pero no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a los procedimientos estadísticos pre-especificados.

Para la Encuesta de Salud SF-36, un análisis de medidas repetidas demostró que la mejoría observada en la escala de funcionamiento físico en el grupo de ambrisentan combinado fue significativamente superior a placebo ($p = 0.003$). Se observó para cada grupo de dosis de ambrisentan una mejoría en comparación con el grupo de placebo; sin embargo, no hubo respuesta de dosis aparente. Las mejorías comparadas con placebo para el resumen del





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

componente físico general y para las escalas individuales del rol físico, vitalidad y salud general fueron observadas también para el grupo combinado de ambrisentan.

El cambio ajustado de placebo desde la línea basal en BDI fue de -0.85 (95% CI: -1.30 a -0.39, $p < 0.001$) para el grupo de ambrisentan combinado. También se observaron mejorías clínicamente relevantes en BDI en la semana 12 para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo y estas mejorías parecieron ser mayores para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 2.5 y 5 mg. Se observó una disminución clínicamente relevante desde la línea basal en BDI para el grupo de ambrisentan combinado en comparación con placebo en AMB-320 y AMB-321. Esta mejoría fue estadísticamente significativa en AMB-321 ($p = -1.1$; 0.019), pero debido al procedimiento de comparaciones múltiples pre-especificado, esta mejoría no fue considerada estadísticamente significativa en AMB-320 a pesar de un valor- p pequeño ($p = -0.6$; 0.017).

Los pacientes reclutados en los estudios de Fase 3 fueron elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión. El seguimiento a largo plazo de los sujetos que fueron tratados con ambrisentan en los estudios en Fase 3, controlados con placebo y su extensión de marbete abierto (N = 383) muestra que el 93% (95% CI: 90.9 a 95.9) siguió con vida al año (estimación Kaplan-Meier) y 91% (287/314) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraba recibiendo monoterapia con ambrisentan. En 2 años, 85% (95% CI: 81.7 a 88.9) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 83% (214/259) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. A 3 años, 79% (95% CI: 75.2 a 83.4) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 79% (147/186) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. Mejorías desde la línea basal en 6MWD, clase funcional WHO, y BDI se mantuvieron con tratamiento a largo plazo por arriba de 3 años en la extensión del estudio a fase 3.

Mejorías en 6MWD, clase funcional de la WHO y BDI generalmente se mantuvieron por hasta 3 años en los estudios en Fase 2.

La eficacia de ambrisentan pareció similar cuando se administró solo o en combinación con sildenafil y/o un prostanóide, aunque el tamaño de estudio excluyó las comparaciones definitivas del subgrupo.

Falta de Beneficio y Aumento en las Hospitalizaciones en la Fibrosis Pulmonar

Acta No. 05 de 2014

Página 533 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Idiopática

Se realizó un estudio con 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión arterial pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), pero se terminó en fase temprana cuando se determinó que el objetivo primario de eficacia no se alcanzaba.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a ambrisentan o placebo en razón de 2:1. Se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalizaciones por causa respiratoria) o muerte en el grupo con ambrisentan comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación de los componentes del objetivo primario indicaron que había índices más altos de hospitalizaciones por causa respiratoria, eventos de mortalidad, y disminución de la función respiratoria en el grupo ambrisentan versus placebo.

Por lo tanto, Ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Nueva información de Estudios clínicos/eficacia.**
- **Inserto versión CCDS 10.0 del 16 de Julio de 2012.**
- **Información para prescribir versión CCDS 10.0 del 16 de Julio de 2012.**

Nuevas Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes. Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 534 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Deterioro Hepático:**

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con ERA. Por lo tanto, la función hepática deberá ser evaluada antes del inicio de ambrisentan.

Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Además, se recomienda un monitoreo mensual de aminotransferasas. Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos.

Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe discontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

- **Cambios Hematológicos:**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

- **Retención de Líquidos:**

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

- **Enfermedad Pulmonar Venooclusiva:**

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva

Nueva información de Estudios clínicos/Eficacia

Se completaron dos estudios en Fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seguridad y eficacia multicéntrica de 12 semanas en 393 pacientes con HTP. Los dos estudios fueron idénticos en diseño a excepción de la región geográfica del sitio de investigación y las dosis de ambrisentan. Las dosis seleccionadas para el primer estudio fueron de 5 y 10 mg diariamente (192 sujetos), mientras que el segundo estudio evaluó las dosis de 2.5 y 5 mg diariamente (202 sujetos). El criterio de valoración primario del estudio fue una caminata de 6 minutos (6MWD). Además, fueron evaluados para eficacia el tiempo hasta empeoramiento clínico, clase funcional de la WHO, disnea y Encuesta de Salud SF-36.

Se observó un incremento en 6MWD tan pronto como 4 semanas después del inicio del tratamiento con ambrisentan, con una respuesta de dosis observada después de 12 semanas de tratamiento. Los resultados de AMB-321 demostraron que 5 mg y 2.5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 59.4 metros ($p < 0.001$) y 32.3 metros ($p = 0.022$), respectivamente. De manera similar, los resultados de AMB-320 demostraron que 10 mg y 5 mg po qd de ambrisentan mejoraron el 6MWD corregido de placebo en 51.4 metros ($p < 0.001$) y 30.6 metros ($p = 0.008$), respectivamente.

Se observó una mejoría significativa en 6MWD para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo' por lo tanto, el análisis pre-especificado de los criterios de valoración secundaria tanto en los estudios controlados con placebo individuales, como en el análisis combinado de estos estudios se enfoca en el grupo de ambrisentan





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

combinado. Los estudios individuales no estuvieron estadísticamente potenciados para examinar los criterios de valoración secundarios. Debido a que el tamaño de muestra mayor del análisis combinado en Fase 3 tuvo el mayor poder de examinar criterios de valoración secundarios, éste proporcionó estimaciones más precisas de estos efectos de tratamiento con ambrisentan.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico, un indicador de progresión de la enfermedad, fue un criterio de valoración secundario clave en los dos estudios controlados con placebo en Fase 3. La prueba de rango logarítmico para la comparación del grupo de ambrisentan combinado versus placebo demostró que un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HTP se observó para sujetos que recibieron ambrisentan ($p < 0.001$). Además, la razón de riesgo fue 0.29 (95% CI: 0.14 a 0.59), indicando un 71% de reducción en la probabilidad de empeoramiento clínico dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas para sujetos que recibieron ambrisentan en comparación con placebo. Las conclusiones del análisis combinado fueron apoyadas por tendencias similares en los estudios individuales. En AMB-320, un incremento doble en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan; sin embargo, la comparación de rango logarítmico del grupo de ambrisentan combinado versus el grupo de placebo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HTP ($p = 0.214$). En AMB-321, un incremento cuádruple en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de ambrisentan. La prueba de rango logarítmico demostró un retraso significativo en el tiempo hasta empeoramiento clínico de HTP para la comparación del grupo combinado de ambrisentan versus el grupo de placebo ($p < 0.001$).

El análisis primario de la clase funcional de la WHO utilizó un cambio de 7 puntos desde la escala de la línea basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Los cambios positivos (+1, +2, ó +3) indicaron un deterioro en la clase funcional de la WHO, y los cambios negativos (-1, -2, ó -3) indicaron una mejoría en la clase funcional de la WHO. Para el análisis combinado, el grupo combinado de ambrisentan demostró una mejoría global estadísticamente significativa en el cambio desde la línea basal en la clase funcional de la WHO en la semana 12 en comparación con placebo ($p =$





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

0.009). El efecto de tratamiento positivo observado para el grupo de ambrisentan combinado se debió principalmente a una reducción quintuple en el porcentaje de sujetos que deterioraron al menos 1 clase de la WHO en comparación con placebo. Se observaron tendencias similares en los análisis individuales de AMB-320 ($p = 0.036$) y AMB-321 ($p = 0.117$), pero no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a los procedimientos estadísticos pre-especificados.

Para la Encuesta de Salud SF-36, un análisis de medidas repetidas demostró que la mejoría observada en la escala de funcionamiento físico en el grupo de ambrisentan combinado fue significativamente superior a placebo ($p = 0.003$). Se observó para cada grupo de dosis de ambrisentan una mejoría en comparación con el grupo de placebo; sin embargo, no hubo respuesta de dosis aparente. Las mejorías comparadas con placebo para el resumen del componente físico general y para las escalas individuales del rol físico, vitalidad y salud general fueron observadas también para el grupo combinado de ambrisentan.

El cambio ajustado de placebo desde la línea basal en BDI fue de -0.85 (95% CI: -1.30 a -0.39, $p < 0.001$) para el grupo de ambrisentan combinado. También se observaron mejorías clínicamente relevantes en BDI en la semana 12 para cada grupo de dosis de ambrisentan en comparación con placebo y estas mejorías parecieron ser mayores para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 2.5 y 5 mg. Se observó una disminución clínicamente relevante desde la línea basal en BDI para el grupo de ambrisentan combinado en comparación con placebo en AMB-320 y AMB-321. Esta mejoría fue estadísticamente significativa en AMB-321 ($p = -1.1$; 0.019), pero debido al procedimiento de comparaciones múltiples pre-especificado, esta mejoría no fue considerada estadísticamente significativa en AMB-320 a pesar de un valor- p pequeño ($p = -0.6$; 0.017).

Los pacientes reclutados en los estudios de Fase 3 fueron elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión. El seguimiento a largo plazo de los sujetos que fueron tratados con ambrisentan en los estudios en Fase 3, controlados con placebo y su extensión de marbete abierto ($N = 383$) muestra que el 93% (95% CI: 90.9 a 95.9) siguió con vida al año (estimación Kaplan-Meier) y 91% (287/314) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraba recibiendo monoterapia con ambrisentan. En 2 años, 85% (95% CI: 81.7 a 88.9) siguieron con vida aún (estimación





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Kaplan-Meier) y 83% (214/259) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. A 3 años, 79% (95% CI: 75.2 a 83.4) siguieron con vida aún (estimación Kaplan-Meier) y 79% (147/186) de los cuales aún tomando ambrisentan se encontraban recibiendo monoterapia con ambrisentan. Mejorías desde la línea basal en 6MWD, clase funcional WHO, y BDI se mantuvieron con tratamiento a largo plazo por arriba de 3 años en la extensión del estudio a fase 3.

Mejorías en 6MWD, clase funcional de la WHO y BDI generalmente se mantuvieron por hasta 3 años en los estudios en Fase 2.

La eficacia de ambrisentan pareció similar cuando se administró solo o en combinación con sildenafil y/o un prostanoide, aunque el tamaño de estudio excluyó las comparaciones definitivas del subgrupo.

Falta de Beneficio y Aumento en las Hospitalizaciones en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Se realizó un estudio con 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión arterial pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), pero se terminó en fase temprana cuando se determinó que el objetivo primario de eficacia no se alcanzaba.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a ambrisentan o placebo en razón de 2:1. Se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalizaciones por causa respiratoria) o muerte en el grupo con ambrisentan comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación de los componentes del objetivo primario indicaron que había índices más altos de hospitalizaciones por causa respiratoria, eventos de mortalidad, y disminución de la función respiratoria en el grupo ambrisentan versus placebo.

Por lo tanto, Ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

3.4.13. ZOFRAN® INYECTABLE 4,0 mg ZOFRAN® INYECTABLE 8,0 mg

Acta No. 05 de 2014

Página 540 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 39415/19924110
Radicado : 2013153327
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada ampolla por 2 mL contiene clorhidrato hidratado de ondansetron equivalente a ondansetron 4 mg.
Cada ampolla por 4 mL contiene ondansetron clorhidrato dihidrato equivalente a ondansetron base anhidra 8 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia. También se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

Contraindicaciones: Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.
Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, esto con el fin de responder al llamado a revisión de oficio según Acta No.55 de 2011, numeral 3.6.5. y Acta No. 43 de 2012, numeral 3.6.2.:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de nueva información de seguridad.
- Modificación de dosificación.
- Aprobación de inserto versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013
- Aprobación de información para prescribir versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013
- Aprobación de folleto para pacientes versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013

Acta No. 05 de 2014

Página 541 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT₃.

Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con Ondansetron, además de Torsade de Pointes y un ritmo cardíaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando Ondansetron. Se debe evitar administrar Ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardíaca o ritmo anormal.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de Ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de Zofran y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Como se sabe que Zofran aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

Nueva Información de seguridad:

Interacciones:

No existen indicios que indiquen que Zofran induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos coadministrados comúnmente con él. Estudios específicos han demostrado que no se producen interacciones farmacocinéticas cuando Zofran se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetron se metaboliza a través de diversas enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar al ondansetron, la inhibición enzimática, o la reducción de la actividad de alguna enzima (p.ej, deficiencia genética de la CYP2D6), es compensada normalmente por otras enzimas, por lo que no se produce algún cambio significativo en la depuración general de ondansetron, ni en el requerimiento de dosificación.

Debe tenerse precaución cuando se co-administre Ondansetron con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas.

Apomorfina:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró Ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.

Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores de la CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), hubo un aumento en la depuración oral de Ondansetron y una disminución en las concentraciones sanguíneas del mismo.

Fármacos Serotoninérgicos (p.ej., SSRIs y SNRIs por sus siglas en Inglés):

Se ha descrito síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) después del uso concomitante de Zofran y otros medicamentos serotoninérgicos, incluyendo





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs).

Tramadol:

Los datos obtenidos a partir de estudios reducidos indican que el Ondansetron es capaz de reducir el efecto analgésico del tramadol.

Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógira, reacciones distónicas y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares:

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV. La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

quimioterapéuticos, que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardiacos:

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares:

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común: Hipo.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Estreñimiento

Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares:

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática*.

* Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo:

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV.

Nueva Dosificación:

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés):

El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.

Poblaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 545 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- CINV y RINV en Adultos

La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de Zofran recomendada consiste en 8 mg, administrados inmediatamente antes del tratamiento.

Para quimioterapia altamente emetogénica, puede administrarse una dosis máxima inicial de Ondansetron de 16 mg IV en infusión durante más de 15 minutos. No debe administrarse dosis mayores de 16 mg en una sola aplicación IV.

Puede mejorarse la eficacia de Zofran en quimioterapia altamente emetogénica mediante la adición de una dosis IV única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes de la quimioterapia.

Dosis IV mayores de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg debe ser diluidas en 50 mL a 100 mL de solución salina 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes de la administración e infundidas en no menos de 15 minutos. Dosis de Zofran de 8 mg o menos, no necesitan ser diluidas y pueden ser administradas como inyección IM o IV lenta en no menos de 30 segundos.

La dosis inicial de Zofran puede seguirse de 2 dosis adicionales de 8 mg IV ó IM separadas por 2 a 4 horas, o en infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas. Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.

- CINV en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad):

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran por infusión IV, diluido en 25 a 50 ml de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2 - 6
$< 0.6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
$\geq 0.6 \text{ m}^2$ a $\leq 1.2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
$> 1.2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el Día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 1. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
$\leq 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
$> 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

- CINV y RINV en personas de edad avanzada:

La formulación Zofran es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad.

En pacientes de 65 años de edad o mayores, todas las dosis IV deben ser diluidas e infundirse durante más de 15 minutos y, si se repiten, administradas separadamente por no menos de 4 horas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis IV inicial de 8 mg ó 16 mg de Zofran, infundida durante más de 15 minutos, puede seguirse de 2 dosis de 8 mg infundidas en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis IV inicial de Zofran no debe exceder 8 mg infundidos durante más de 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede ser seguida de 2 dosis de 8 mg, infundidos en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

- **Insuficiencia Renal:**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- **Insuficiencia Hepática:**

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV):

- **PONV en Adultos:**

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.





Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.

- PONV en Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):

Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.

- Personas de Edad Avanzada:

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- Insuficiencia Renal:

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- Insuficiencia Hepática:

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria IV u oral superior a 8 mg.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de Esparteína/Debrisoquina
La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Nueva información de seguridad.**
- **Modificación de dosificación.**
- **Inserto versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013**
- **Folleto para pacientes versión GDS37/IPI13 de fecha 30 de Abril de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administra ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se han generado reportes de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT₃.

Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con Ondansetron, además de Torsade de Pointes y un ritmo cardiaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando Ondansetron. Se debe evitar administrar Ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando

Acta No. 05 de 2014

Página 550 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardíaca o ritmo anormal.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de Ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de Zofran® y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con Zofran® y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Como se sabe que Zofran® aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

Nueva Información de seguridad:

Interacciones:

No existen indicios que indiquen que Zofran® induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos coadministrados comúnmente con él. Estudios específicos han demostrado que no se producen interacciones farmacocinéticas cuando Zofran® se administra con alcohol, temazepam, furosema, tramadol o propofol.

El ondansetron se metaboliza a través de diversas enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar al ondansetron, la inhibición enzimática, o la reducción de la actividad de alguna enzima (p.ej, deficiencia genética de la CYP2D6), es compensada normalmente por otras enzimas, por lo que no se produce algún cambio significativo en la depuración general de ondansetron, ni en el requerimiento de dosificación.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debe tenerse precaución cuando se co-administre Ondansetron con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas.

Apomorfina:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró Ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina.

Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores de la CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), hubo un aumento en la depuración oral de Ondansetron y una disminución en las concentraciones sanguíneas del mismo.

Fármacos Serotoninérgicos (p.ej., SSRIs y SNRIs por sus siglas en Inglés):

Se ha descrito síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) después del uso concomitante de ZOFRAN y otros medicamentos serotoninérgicos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs).

Tramadol:

Los datos obtenidos a partir de estudios reducidos indican que el Ondansetron es capaz de reducir el efecto analgésico del tramadol.

Efectos Adversos:

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de Zofran consideradas como estándar y recomendadas. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron similares a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales como crisis oculógira, reacciones distónicas y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares:

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración IV.

Muy raro: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera que se comunicaron se resolvió en un lapso de 20 minutos. La mayor parte de los pacientes había recibido agentes quimioterapéuticos, que incluyeron cisplatino. Se comunicó que algunos de los casos de ceguera transitoria se originaron en la corteza.

Trastornos cardíacos:

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raro: Prolongación QTc (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares:

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

No común: Hipo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Estreñimiento

Sensación local de ardor posterior a la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares:

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática*.

*** Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.**

Trastornos en piel y tejido subcutáneo:

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección IV.

Nueva Dosificación:

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV, por sus siglas en inglés):

El potencial emético del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizadas. El régimen de dosificación debe seleccionarse de acuerdo a la intensidad de la exposición emética.

Poblaciones:

- **CINV y RINV en Adultos**

La dosis intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de Zofran® recomendada consiste en 8 mg, administrados inmediatamente antes del tratamiento.

Para quimioterapia altamente emetogénica, puede administrarse una dosis máxima inicial de Ondansetron de 16 mg IV en infusión durante más de 15 minutos. No debe administrarse dosis mayores de 16 mg en una sola aplicación IV.

Puede mejorarse la eficacia de Zofran® en quimioterapia altamente emetogénica mediante la adición de una dosis IV única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada antes de la quimioterapia.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosis IV mayores de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg debe ser diluidas en 50 mL a 100 mL de solución salina 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes de la administración e infundidas en no menos de 15 minutos. Dosis de Zofran® de 8 mg o menos, no necesitan ser diluidas y pueden ser administradas como inyección IM o IV lenta en no menos de 30 segundos.

La dosis inicial de Zofran® puede seguirse de 2 dosis adicionales de 8 mg IV ó IM separadas por 2 a 4 horas, o en infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas.

Es recomendable administrar un tratamiento oral o rectal, para así brindar protección contra la emesis tardía o prolongada después de las primeras 24 horas.

- CINV en Niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad):

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Zofran® por infusión IV, diluido en 25 a 50 mL de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible, e infundido por no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el BSA

Zofran® debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². La dosis IV no debe exceder 8 mg. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla Dosificación con base en el BSA para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2 - 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

> 1.2 m ²	5 mg/m ² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas	8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas
----------------------	--	---

Dosificación con base en el peso corporal:

Zofran[®] debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0.15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días. No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2 - 6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0.15 mg/kg cada 4 horas	4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas

- CINV y RINV en personas de edad avanzada:

La formulación Zofran[®] es bien tolerada por aquellos pacientes mayores de 65 años de edad.

En pacientes de 65 años de edad o mayores, todas las dosis IV deben ser diluidas e infundirse durante más de 15 minutos y, si se repiten, administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis IV inicial de 8 mg ó 16 mg de Zofran[®], infundida durante más de 15 minutos, puede seguirse de 2 dosis de 8 mg infundidas en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis IV inicial de Zofran[®] no debe exceder 8 mg infundidos durante más de 15 minutos. La dosis





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

inicial de 8 mg puede ser seguida de 2 dosis de 8 mg, infundidos en más de 15 minutos y administradas separadamente por no menos de 4 horas.

- **Insuficiencia Renal:**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- **Insuficiencia Hepática:**

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria superior a 8 mg, por lo que es recomendable administrar un tratamiento IV u oral.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV):

- **PONV en Adultos:**

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (NVPO), la dosis recomendada de Zofran para inyección consiste en una sola dosis de 4 mg, administrados mediante inyección IM o IV lenta en la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos, se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg, mediante inyección IM o IV lenta.

- **PONV en Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad):**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Para la prevención y el tratamiento de las NVPO de pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, el Zofran[®] puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos), a una dosis de 0.1 mg/kg, hasta un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la intervención quirúrgica.

- **Personas de Edad Avanzada:**

Existe poca experiencia concerniente al uso de Zofran[®] en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios, en las personas de edad avanzada, aunque Zofran[®] es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- **Insuficiencia Renal:**

No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación, ni en la vía de administración.

- **Insuficiencia Hepática:**

Los sujetos que exhiben un deterioro moderado o severo de su función hepática experimentan una reducción significativa en la depuración de ondansetron, así como una vida media sérica significativamente prolongada. Estos pacientes no deben recibir una dosis total diaria IV u oral superior a 8 mg.

Pacientes que exhiben un metabolismo deficiente de Esparteína/Debrisoquina

La vida media de eliminación del ondansetron no se ve alterada en aquellos sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, al recibir dosis repetidas, estos sujetos exhibirán niveles de exposición medicamentosa similares a los de la población general. No es necesario hacer modificaciones en la dosificación diaria o frecuencia de dosificación.

3.4.14. PUREGON[®] 50 UI/ 0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19912888
Radicado : 2013153392

Acta No. 05 de 2014

Página 558 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 20/12/2013
Interesado : N.V. Organon

Composición: Cada 0,5 mL contiene 50 UI de folitropina beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: En la mujer: tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro / transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de esperma intra citoplasmática (ICSI). En el hombre: espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores en los ovarios, mama, útero, glándula hipófisis o hipotálamo. Sangrado vaginal no diagnosticado. Insuficiencia ovárica primaria. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovarios poliquísticos (EOPQ). Fibromas uterinos y malformaciones de órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Aprobación de inserto versión 08-2013a.
- Aprobación de información para prescribir versión 08-2013a.
- Aprobación de artes de caja plegadiza

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes

Acta No. 05 de 2014

Página 559 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero y malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica

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

- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Inserto versión 08-2013a.**
- **Información para prescribir versión 08-2013a.**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero y malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

En cuanto a la aprobación de las artes de caja plegadiza, la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, por ser de su competencia.

**3.4.15. OLMETEC® 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS
OLMETEC® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19954948/19954950
Radicado : 2013139407
Fecha : 28/11/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 05 de 2014

Página 560 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil
Cada tableta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Septiembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan medoxomil en pacientes con diabetes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Septiembre de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No administre de manera concomitante aliskireno con olmesartan

Acta No. 05 de 2014

Página 561 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medoxomil en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal y pacientes con sistema renina-angiotensina activado. Alteración de la función renal.

**3.4.16. OLMETECANLO® 20 mg / 5 mg
OLMETECANLO® 40 mg/ 5 mg
OLMETECANLO® 40 mg / 10 mg**

Expediente : 20022570/20022571/20022567
Radicado : 2013139403
Fecha : 28/11/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 5 mg de amlodipino base.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y de amlodipino besilato equivalente 10 mg de amlodipino base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial

Contraindicaciones: Contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina, o cualquier otro componente de esta formulación, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. El titular y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de





mantener las buenas prácticas de manufactura vigentes durante la validez del registro sanitario

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión 6.0 de Septiembre de 2013

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con Olmetecanlo® en pacientes con diabetes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hipertensión renovascular. Insuficiencia renal y trasplante de riñón. Insuficiencia hepática. Precaución en Enfermedad coronaria obstructiva severa por su componente vasodilatador.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, únicamente así:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Información para prescribir versión 6.0 de Septiembre de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co-administrar aliskireno con Olmetecanlo® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 563 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hipertensión renovascular. Insuficiencia renal y trasplante de riñón. Insuficiencia hepática. Precaución en Enfermedad coronaria obstructiva severa por su componente vasodilatador.

**3.4.17. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 mg
MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 mg**

Expediente : 19934077/19934076
Radicado : 2013142897
Fecha : 04/12/2013
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada comprimido contiene 180 mg de ácido micofenólico
Cada comprimido contiene 360 mg de ácido micofenólico

Forma farmacéutica: Comprimidos gastrorresistentes

Indicaciones: Indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones: Myfortic está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolato mofetilo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de reacciones adversas.

Acta No. 05 de 2014

Página 564 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de inserto versión 2013-PSB/GLC-0646-s de 12 de noviembre de 2013
- Aprobación de información para prescribir (declaración sucinta) versión 2013-PSB/GLC-0646-s de 12 de noviembre de 2013

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Se incluye en advertencias y precauciones:

Mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia

...Se asocia con un aumento del riesgo de aborto, incluido el aborto espontáneo

Infecciones

Se ha comunicado una reactivación de la hepatitis b (HBV) o c (HCV) en pacientes tratados con inmunodepresores, como myfortic y mifofenolato mofetilo que son derivados del ácido micofenólico. Se recomienda vigilar los signos clínicos y analíticos de infección activa por HBV o HCV.

Nuevas Reacciones Adversas:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia

Frecuentes: hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: ansiedad

Infrecuentes: delirios*

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos oculares:

Infrecuentes: conjuntivitis*, vista borrosa*

Trastornos cardíacos:

Infrecuentes: taquicardia, edema pulmonar*

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: hipertensión, hipotensión

Frecuentes: hipertensión agravada

Acta No. 05 de 2014

Página 565 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Frecuentes: tos, disnea, disnea de esfuerzo

Infrecuentes: neumopatía intersticial, incluida la fibrosis pulmonar mortal, congestión pulmonar*, sibilancias*

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: anomalías en las pruebas de la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Infrecuentes alopecia, equimosis*, acné

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes artralgia, astenia, mialgia

Infrecuentes lumbalgia*, calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes aumento de la creatinemia

Infrecuentes hematuria*, necrosis de los túbulos renales *, estenosis uretral

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes cansancio, edema periférico, fiebre

Infrecuentes síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*

Se incluye en reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2013-PSB/GLC-0646-s de 12 de noviembre de 2013**
- **Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2013-PSB/GLC-0646-s de 12 de noviembre de 2013**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Se incluye en advertencias y precauciones:

Mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia

Acta No. 05 de 2014

Página 566 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

...Se asocia con un aumento del riesgo de aborto, incluido el aborto espontáneo

Infecciones

Se ha comunicado una reactivación de la hepatitis b (HBV) o c (HCV) en pacientes tratados con inmunodepresores, como myfortic y mifofenolato mofetilo que son derivados del ácido micofenólico. Se recomienda vigilar los signos clínicos y analíticos de infección activa por HBV o HCV.

Nuevas Reacciones Adversas:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: hipocalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia

Frecuentes: hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: ansiedad

Infrecuentes: delirios*

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos oculares:

Infrecuentes: conjuntivitis*, vista borrosa*

Trastornos cardíacos:

Infrecuentes: taquicardia, edema pulmonar*

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: hipertensión, hipotensión

Frecuentes: hipertensión agravada

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Frecuentes: tos, disnea, disnea de esfuerzo

Infrecuentes: neumopatía intersticial, incluida la fibrosis pulmonar mortal, congestión pulmonar*, sibilancias*

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: anomalías en las pruebas de la función hepática





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Infrecuentes alopecia, equimosis*, acné
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo
Frecuentes artralgia, astenia, mialgia
Infrecuentes lumbalgia*, calambres musculares
Trastornos renales y urinarios
Frecuentes aumento de la creatinemia
Infrecuentes hematuria*, necrosis de los túbulos renales *, estenosis uretral
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Frecuentes cansancio, edema periférico, fiebre
Infrecuentes síndrome pseudogripal, edema de las extremidades inferiores*, dolor, escalofríos*, debilidad*

Se incluye en reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis

3.4.18. NEXIUM® 40 mg I.V.

Expediente : 19945567
Radicado : 2013152556
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Corden Pharma GMBH

Composición: Cada frasco ampolla contiene 40 mg esomeprazol

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo, como una alternativa al tratamiento oral cuando no conviene ingerir medicamentos. Mantenimiento de la hemostasia a corto plazo y la prevención de recidivas hemorrágicas después del tratamiento endoscópico de hemorragias agudas de úlceras gástricas o duodenales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (esomeprazol), a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes de este medicamento. Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con nexium ® puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

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

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Aprobar el inserto versión GI.000-208-153.4.0. Fecha de preparación de la versión: Octubre de 2013
- Aprobar la información para prescribir Clave 2-2013. Fecha de preparación de la versión: Octubre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (esomeprazol), a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes de este medicamento.

Nuevas Precacuciones y Advertencias:

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

Los pacientes tratados con Esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemda, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El Esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del Clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis

Acta No. 05 de 2014

Página 569 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en el ítem de Precauciones y Advertencias el riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*.

**3.4.19. SOLU-MEDROL® DE 40 mg SOLUCIÓN
SOLU- MEDROL® 500 mg**

Expediente : 53896/29822
Radicado : 2013152472
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada frasco vial contiene al mezclarse succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

Cada frasco vial contiene al mezclarse succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de contraindicaciones.

Acta No. 05 de 2014

Página 570 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación de información para prescribir basada en CDS versión 6.0 de mayo 7 y julio 24 de 2013.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tuberculosis activa.

Dado los efectos adversos de los glucocorticoides en relación con la dosis y duración del tratamiento, se deben administrar en la menor dosis terapéutica posible. Apenas sea factible se debe reducir gradualmente la dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 6.0 de mayo 7 y julio 24 de 2013.**

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 05 de 2014

Página 571 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial o tuberculosis activa.

Dado los efectos adversos de los glucocorticoides en relación con la dosis y duración del tratamiento, se deben administrar en la menor dosis terapéutica posible. Apenas sea factible se debe reducir gradualmente la dosis.

3.4.20. LUDIOMIL® 25 mg.

Expediente : 227374
Radicado : 2013137535
Fecha : 25/11/2013
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada tableta gragea contiene 25 mg de clorhidrato de maprotilina

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (Gragea)

Indicaciones: Antidepresivo

Contraindicaciones: Pacientes con daño hepático o renal, retención urinaria, falla cardiaca, infarto reciente y defectos de la conducción cardiaca o isquemia cardiaca. Adminístrese con precaución en pacientes con epilepsia o umbral convulsivo bajo, glaucoma de ángulo agudo, hipertrofia prostática, constipación y antecedentes de ingestión y/o concomitantemente con inhibidores de la MAO. Hipersensibilidad a la maprotilina y a cualquier excipiente o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Intoxicación aguda con alcohol, Hipnóticos o fármacos psicotrópicos.

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

- Modificación de las Contraindicaciones.
- Aprobación de la declaración sucinta versión 2011-PSB/GLC-0440-s de 7 de septiembre de 2011.

Acta No. 05 de 2014

Página 572 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Aprobación del inserto/prospecto internacional versión 2011-PSB/GLC-0440-s de 7 de septiembre de 2011

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la maprotilina y a cualquier excipiente; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos.
- Trastorno convulsivo o umbral convulsivo reducido (p. ej.: lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).
- Fase aguda del infarto de miocardio.
- Defectos de la conducción cardíaca incluyendo síndrome congénito de prolongación del intervalo QT.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p. ej.: por enfermedad prostática).
- Tratamiento concomitante con un IMAO.
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o psicofármacos

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

- **Modificación de las Contraindicaciones.**
- **Declaración sucinta versión 2011-PSB/GLC-0440-s de 7 de septiembre de 2011.**
- **Inserto/prospecto internacional versión 2011-PSB/GLC-0440-s de 7 de septiembre de 2011**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la maprotilina y a cualquier excipiente; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos.**
- **Trastorno convulsivo o umbral convulsivo reducido (p. ej.: lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Fase aguda del infarto de miocardio.
- Defectos de la conducción cardíaca incluyendo síndrome congénito de prolongación del intervalo QT.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p. ej.: por enfermedad prostática).
- Tratamiento concomitante con un IMAO.
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o psicofármacos

**3.4.21. ELONVA® 100 µg/0.5 mL. SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
ELONVA® SOLUCIÓN INYECTABLE 150 µg/0.5 mL.**

Expediente : 20018731/20018732
Radicado : 2013141340
Fecha : 02/12/2013
Interesado : MSD

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 0.1 mg de corifolitropina alfa
Cada jeringa prellenada contiene 0.15 mg de corifolitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada (COS) en combinación con un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina GNRH para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que participan en un programa de tecnología reproductiva asistida (ART).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier otro de sus componentes. Tumores de Ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo. Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnosticada. Falla ovárica primaria. Quistes ováricos u ovarios agrandados. Historia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).un ciclo cos (estimulación ovárica controlada) previo que resultó en más de 30 folículos =11

Acta No. 05 de 2014

Página 574 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mm medidos por examen de ultrasonido. Un recuento de folículo antral basal > 20. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo. Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo. Embarazo. Lactancia.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión 08-2013a
- Aprobación de la información para prescribir versión 08-2013a

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier otro de sus componentes.
- Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnosticada. Falla ovárica primaria.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados. Historia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).
- Un ciclo COS (estimulación ovárica controlada) previo que resultó en más de 30 folículos =11 mm medidos por examen de ultrasonido.
- Un recuento de folículo antral basal > 20. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.
- Embarazo. Lactancia.
- Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 08-2013a
- Información para prescribir versión 08-2013a

Acta No. 05 de 2014

Página 575 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier otro de sus componentes.**
- **Tumores de ovario, seno, útero, pituitaria o hipotálamo.**
- **Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida / diagnosticada. Falla ovárica primaria.**
- **Quistes ováricos u ovarios agrandados. Historia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).**
- **Un ciclo COS (estimulación ovárica controlada) previo que resultó en más de 30 folículos ≥ 11 mm medidos por examen de ultrasonido.**
- **Un recuento de folículo antral basal > 20 . Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.**
- **Malformaciones de los órganos reproductivos incompatibles con el embarazo.**
- **Embarazo. Lactancia.**
- **Síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés).**

3.4.22. RETROVIR® I-V PARA INFUSION

Expediente : 19237
Radicado : 2013146259
Fecha : 11/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg zidovudina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Retrovir I.V. Para infusión se indica en el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los cuales no son capaces de tomar formulaciones orales de retrovir. Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas vih-positivas (con más de 14 semanas de gestación) y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Acta No. 05 de 2014

Página 576 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



Contraindicaciones: La formulación retrovir I.V. Para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación. La formulación retrovir I.V. Para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión GDS34/IP107 de fecha 14 de Junio de 2013
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS34/IP107 de fecha 14 de Junio de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

La formulación Retrovir I.V. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

La formulación Retrovir I.V. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con Retrovir prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión

Acta No. 05 de 2014

Página 577 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir, presenten anemia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con Retrovir, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación Retrovir I.V. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o si el recuento de neutrófilos desciende entre $0.75 \times 10^9/l$ y $1.0 \times 10^9/l$, puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración





intravenosa de Retrovir durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar Retrovir a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Retrovir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Redistribución de la grasa: En algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inhibidores de la Proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.





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

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (ART por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la ART. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Alergia al látex: La tapa de goma de Retrovir I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex.

Nueva información de seguridad:

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de Retrovir sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina oral carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo: Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta en los seres humanos. El uso de Retrovir durante el embarazo antes de la 14^a semana de gestación sólo debe considerarse cuando el beneficio potencial para la madre exceda el riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Transmisión materno-fetal: En el estudio ACTG 076, se demostró que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con más de 14 semanas de gestación y bajo tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 23% en el grupo tratado con placebo frente al 8% en el tratado con zidovudina). La terapia oral con Retrovir comenzó entre las semanas 14 y 34 de la gestación y continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto se administró Retrovir por la vía intravenosa. Los recién nacidos

Acta No. 05 de 2014

Página 581 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



recibieron Retrovir vía oral hasta las 6 semanas de edad. Los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral recibieron formulación intravenosa.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición in útero y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a Retrovir. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Retrovir durante el embarazo.

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de la administración de una dosis simple de 200 mg de Retrovir a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y en el suero. En otros estudios evaluando la dosificación oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrado ya sea sólo o como Combivir o Trizivir) la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2. La concentración plasmática de zidovudina en el lactante fue de 24 ng/mL en un estudio, y fue más baja que los niveles límite de cuantificación (30 ng/mL) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en el lactante en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

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

- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto versión GDS34/IPI07 de fecha 14 de Junio de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS34/IPI07 de fecha 14 de Junio de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 582 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La formulación Retrovir® I.V. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

La formulación Retrovir® I.V. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/L).

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados

Es necesario advertir a los pacientes que no se ha comprobado que la terapia con Retrovir® prevenga la transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Deben seguirse tomando precauciones adecuadas.

Retrovir® no es una cura de la infección por VIH, ya que los pacientes permanecen en riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la depresión inmunitaria, incluso infecciones oportunistas y neoplasias. Aunque se ha mostrado que este medicamento reduce los riesgos de adquirir infecciones oportunistas, son pocos los datos existentes sobre el desarrollo de neoplasias, incluyendo linfomas. Los datos disponibles sobre pacientes tratados por enfermedad por VIH en etapa avanzada indican que el riesgo de desarrollo de linfomas coincide con el que se observa en pacientes no tratados. Se desconoce el riesgo de desarrollo de linfomas en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento a largo plazo de la enfermedad por VIH en etapa temprana.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas que consideran el uso de Retrovir durante la gravidez, con el fin de evitar la transmisión del VIH a sus vástagos, que en algunos casos aún puede presentarse la transmisión, a pesar de encontrarse bajo terapia.

Efectos adversos hematológicos: Se puede esperar que aquellos pacientes que padecen enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, los cuales reciben tratamiento con Retrovir®, presenten anemia





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(que de ordinario no se observa antes de transcurrir seis semanas de terapia con Retrovir[®], pero que en ocasiones se presenta con anterioridad), neutropenia (que de ordinario no se observa antes de transcurrir cuatro semanas de tratamiento, pero que en ocasiones se presenta con anterioridad) y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis elevadas (1200-1500 mg/día), así como en pacientes con una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente en aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada.

Se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos. Por lo general, en aquellos pacientes bajo terapia con la formulación Retrovir[®] I.V. para infusión, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos una vez a la semana.

Si el nivel de hemoglobina desciende entre 7.5 g/dL (4.65 mmol/L) y 9 g/dL (5.59 mmol/L), o si el recuento de neutrófilos desciende entre $0.75 \times 10^9/L$ y $1.0 \times 10^9/L$, puede hacerse una reducción en la dosificación diaria hasta que haya indicios de recuperación medular; en forma alternativa, es posible favorecer la recuperación a través de una breve interrupción (de 2 a 4 semanas) de la terapia con Retrovir[®]. De ordinario, se observa una recuperación medular dentro de un plazo de 2 semanas, después del cual es posible reinstituir la terapia con Retrovir, a una dosis reducida. Existen pocos datos sobre la administración intravenosa de Retrovir[®] durante periodos superiores a 2 semanas. En aquellos pacientes que presentan anemia en grado significativo, los ajustes realizados en la dosificación no necesariamente eliminan la necesidad de realizar transfusiones.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretroviral, ya sea solos o en combinación, incluyendo zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener precaución al administrar Retrovir® a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Retrovir® en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Redistribución de la grasa: En algunos pacientes que reciben terapia antirretroviral de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inhibidores de la Proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

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

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica (IRIS por sus siglas en Inglés): En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (ART por sus siglas en inglés), puede ocurrir alguna





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la ART. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. También se ha reportado que ocurren padecimientos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) durante la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para dicha presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento, y algunas veces pueden presentarse en forma atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C: Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto. Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Alergia al látex: La tapa de goma de Retrovir® I.V. viales para infusión contienen látex natural seco que potencialmente puede causar reacciones alérgicas en pacientes sensibles de látex.

Nueva información de seguridad:

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de Retrovir® sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina oral carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Acta No. 05 de 2014

Página 586 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo: Se ha demostrado que la zidovudina atraviesa la placenta en los seres humanos. El uso de Retrovir® durante el embarazo antes de la 14ª semana de gestación sólo debe considerarse cuando el beneficio potencial para la madre exceda el riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Transmisión materno-fetal: En el estudio ACTG 076, se demostró que el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con más de 14 semanas de gestación y bajo tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal del VIH (tasa de infección del 23% en el grupo tratado con placebo frente al 8% en el tratado con zidovudina). La terapia oral con Retrovir comenzó entre las semanas 14 y 34 de la gestación y continuó hasta el inicio del trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto se administró Retrovir® por la vía intravenosa. Los recién nacidos recibieron Retrovir® vía oral hasta las 6 semanas de edad. Los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral recibieron formulación intravenosa.

Se desconoce si existen consecuencias a largo plazo de la exposición in útero y de lactantes a la zidovudina. Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a Retrovir®. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Retrovir® durante el embarazo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de la administración de una dosis simple de 200 mg de Retrovir[®] a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en la leche materna y en el suero. En otros estudios evaluando la dosificación oral repetida de 300 mg de zidovudina dos veces al día (administrado ya sea sólo o como Combivir o Trizivir) la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2. La concentración plasmática de zidovudina en el lactante fue de 24 ng/mL en un estudio, y fue más baja que los niveles límite de cuantificación (30 ng/mL) en otro estudio. No se determinaron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina (metabolito activo de zidovudina) en el lactante en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

**3.4.23. ZIAC[®] 2,5 mg
 ZIAC[®] 5 mg
 ZIAC[®] 10 mg**

Expediente : 21458/202328/202329
Radicado : 2013148301
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta contiene bisoprolol fumarato 2.5 mg / hidroclorotiazida micronizada 6.25 mg

Cada tableta contiene bisoprolol fumarato 5 mg / hidroclorotiazida micronizada 6.25 mg

Cada tableta contiene bisoprolol fumarato 10 mg / hidroclorotiazida micronizada 6.25 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 05 de 2014

Página 588 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Hipersensibles al bisoprolol fumarato, hidroclorotiazida, otras tiazidas, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.

Ziac® no debe ser usado en pacientes con:

- Falla cardiaca aguda o durante episodios de descompensación de la falla cardiaca que requieren terapia intravenosa con sustancias que aumenten la contractilidad del corazón.
- Choque cardiogénico (condición cardiaca aguda y grave que produce baja presión sanguínea y falla circulatoria).
- Bloqueo AV de segundo y tercer grado (alteraciones severas de la conducción atrioventricular) sin un marcapasos.
- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo sinoatrial.
- Bradicardia sintomática (ritmo cardiaco lento que causa problemas).
- Asma bronquial severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- Formas severas de la enfermedad oclusiva arterial periférica o síndrome de Raynaud.
- Tumores no tratados de la glándula adrenal (feocromocitoma).
- Acidosis metabólica (aumento de la acidez de la sangre como resultado de una enfermedad severa).
- Deterioro severo del riñón (depuración de la creatinina = 30 ml/min).
- Deterioro severo del hígado.
- Hipocalcemia refractaria (bajos niveles de potasio en sangre que no responden al tratamiento).

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

- Modificación de Advertencias especiales y Precauciones.
- Aprobación de inserto versión 8.0 de Agosto 21 de 2013.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 05 de 2014

Página 589 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento con el bisoprolol no se debe suspender súbitamente, a menos que sea claramente indicado, ya que la suspensión abrupta del bisoprolol puede llevar a un empeoramiento agudo de la condición del paciente, en particular en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.

La siguiente sección describe cuándo debe usarse el Ziac® con especial precaución (por ejemplo, tratamiento adicional o chequeos más frecuentes):

- Cualquier enfermedad cardíaca, tal como falla cardíaca, alteraciones leves en el ritmo cardíaco (bloqueo AV de primer grado), o flujo alterado de la sangre en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal).
- Enfermedad oclusiva periférica arterial (puede haber intensificación de las quejas, especialmente al comenzar la terapia).
- Función hepática deteriorada.
- Diabetes mellitus con niveles de glucosa en sangre extremadamente fluctuantes: síntomas de glucosa en sangre marcadamente reducidos (hipoglucemia), tales como taquicardia, palpitaciones o sudoración pueden ser enmascarados.
- Pacientes con psoriasis o con una historia personal de psoriasis.
- Ayuno estricto.
- Hiperuricemia, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de ataques de gota.
- Hipovolemia.

Sistema respiratorio: En el asma bronquial y en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas sintomáticas, está indicada la terapia concomitante con un broncodilatador. Un aumento en la resistencia de las vías aéreas puede ocurrir ocasionalmente en pacientes con asma, que requieren una dosis más alta de los simpaticomiméticos β_2 .

Reacciones alérgicas: Como ocurre con otros beta-bloqueadores, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos como la severidad de las reacciones anafilácticas. Esto se aplica también a la terapia de desensibilización. El tratamiento con epinefrina no siempre puede producir el efecto terapéutico esperado.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Anestesia general: En pacientes sometidos a anestesia general, el anesthesiólogo debe ser consciente de un bloqueo beta. Si se considera necesario retirar el Ziac® antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completar 48 horas antes de la aplicación de la anestesia.

Feocromocitoma: En pacientes con un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma), el Ziac® solo puede ser administrado después del bloqueo previo del receptor alfa.

Tirotoxicosis: Bajo el tratamiento con Ziac®, los síntomas de una hiperfunción tiroidea (tirotoxicosis) pueden estar enmascarados.

Pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad con diuréticos del tipo tiazida. Si ocurren reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UV-A artificial. En casos severos puede ser necesario suspender el tratamiento.

La administración continua a largo plazo de la hidroclorotiazida puede llevar a alteraciones de los fluidos y electrolitos, en particular a hipocalcemia e hiponatremia, también a hipomagnesemia, hipocloremia e hipocalcemia. La hipocalcemia facilita el desarrollo de arritmias severas, particularmente una forma particular de taquicardia ("torsades des pointes"), que puede ser fatal.

Durante la terapia a largo plazo con la hidroclorotiazida, se recomienda un monitoreo de los electrolitos en suero (especialmente potasio, sodio, calcio), creatinina y urea, lípidos en suero (colesterol y triglicéridos), ácido úrico, así como glucosa en sangre.

La Hidroclorotiazida puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a la miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente ocurre en cuestión de horas a semanas de la iniciación del tratamiento. Glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es dejar la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

Acta No. 05 de 2014

Página 591 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Modificación de Advertencias especiales y Precauciones.**
- **Inserto versión 8.0 de Agosto 21 de 2013.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con el bisoprolol no se debe suspender súbitamente, a menos que sea claramente indicado, ya que la suspensión abrupta del bisoprolol puede llevar a un empeoramiento agudo de la condición del paciente, en particular en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.

La siguiente sección describe cuándo debe usarse el Ziac® con especial precaución (por ejemplo, tratamiento adicional o chequeos más frecuentes):

- **Cualquier enfermedad cardíaca, tal como falla cardíaca, alteraciones leves en el ritmo cardíaco (bloqueo AV de primer grado), o flujo alterado de la sangre en los vasos coronarios debido a vasoespasmos (angina de Prinzmetal).**
- **Enfermedad oclusiva periférica arterial (puede haber intensificación de las quejas, especialmente al comenzar la terapia).**
- **Función hepática deteriorada.**
- **Diabetes mellitus con niveles de glucosa en sangre extremadamente fluctuantes: síntomas de glucosa en sangre marcadamente reducidos (hipoglucemia), tales como taquicardia, palpitaciones o sudoración pueden ser enmascarados.**
- **Pacientes con psoriasis o con una historia personal de psoriasis.**
- **Ayuno estricto.**
- **Hiperuricemia, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de ataques de gota.**
- **Hipovolemia.**

Sistema respiratorio: En el asma bronquial y en otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas sintomáticas, está indicada la terapia concomitante con un broncodilatador. Un aumento en la resistencia de las vías aéreas puede ocurrir ocasionalmente en pacientes con asma, que requieren una dosis más alta de los simpaticomiméticos β_2 .





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones alérgicas: Como ocurre con otros beta-bloqueadores, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos como la severidad de las reacciones anafilácticas. Esto se aplica también a la terapia de desensibilización. El tratamiento con epinefrina no siempre puede producir el efecto terapéutico esperado.

Anestesia general: En pacientes sometidos a anestesia general, el anestesiólogo debe ser consciente de un bloqueo beta. Si se considera necesario retirar el Ziac® antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completar 48 horas antes de la aplicación de la anestesia.

Feocromocitoma: En pacientes con un tumor de la glándula adrenal (feocromocitoma), el Ziac® solo puede ser administrado después del bloqueo previo del receptor alfa.

Tirotoxicosis: Bajo el tratamiento con Ziac®, los síntomas de una hiperfunción tiroidea (tirotoxicosis) pueden estar enmascarados.

Pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad con diuréticos del tipo tiazida. Si ocurren reacciones de fotosensibilidad, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a la luz UV-A artificial. En casos severos puede ser necesario suspender el tratamiento.

La administración continua a largo plazo de la hidroclorotiazida puede llevar a alteraciones de los fluidos y electrolitos, en particular a hipocalcemia e hiponatremia, también a hipomagnesemia, hipocloremia e hipocalcemia. La hipocalcemia facilita el desarrollo de arritmias severas, particularmente una forma particular de taquicardia (“torsades des pointes”), que puede ser fatal.

Durante la terapia a largo plazo con la hidroclorotiazida, se recomienda un monitoreo de los electrolitos en suero (especialmente potasio, sodio, calcio), creatinina y urea, lípidos en suero (colesterol y triglicéridos), ácido úrico, así como glucosa en sangre.

La Hidroclorotiazida puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a la miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente ocurre en cuestión de horas a semanas de la iniciación del tratamiento. Glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede llevar a la pérdida permanente de la visión.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento primario es dejar la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible.

3.4.24. COMBIVIR® TABLETAS

Expediente : 224991
Radicado : 2013149434
Fecha : 16/12/2013
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene lamivudina 150mg, zidovudina 300mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: La formulación combivir se indica en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Contraindicaciones: El uso de combivir se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación. La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). Por tanto, se contraindica el uso de combivir en estos pacientes.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de nueva información de seguridad.
- Aprobación de inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013
- Aprobación de la información para prescribir GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 594 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





El uso de Combivir se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). Por tanto, se contraindica el uso de Combivir en estos pacientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación Combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con Combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con Combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de Combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Se debe tener precaución al administrar Combivir a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa, por su sigla en inglés) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por su sigla en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.





Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Nueva información de seguridad:

Interacciones:

Como la formulación Combivir contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Interacciones pertinentes a la lamivudina:

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a

Acta No. 05 de 2014

Página 599 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Combivir en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Combivir y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de la lamivudina o la zidovudina sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo: Aún no se establece el uso seguro de la lamivudina durante el embarazo humano. Se ha demostrado que la administración de zidovudina en mujeres embarazadas, con un tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. Sin embargo, no existen datos de este tipo concernientes a Combivir. Se ha demostrado que tanto la lamivudina como la zidovudina atraviesan la placenta. Aunque los estudios de reproducción realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda administrar Combivir durante los primeros tres meses de embarazo, a menos que el beneficio para la madre exceda el riesgo para el feto.

Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad resultantes de la administración de zidovudina en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Combivir durante el embarazo.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero, mientras que la administración de dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con HIV, la concentración media de zidovudina fue similar en leche humana y suero. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina dos veces al día, la relación plasma materno:leche materna varió entre 0.4 y 3.2 para zidovudina y entre 0.6 y 3.3 para lamivudina. Tanto la lamivudina como la zidovudina fueron detectables en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina y de zidovudina en lactantes en lactancia.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 603 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Nueva información de seguridad.**
- **Inserto versión GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**
- **Información para prescribir GDS17/IPI05 de fecha 14 de Junio de 2013**

Nuevas Contraindicaciones:

El uso de Combivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/L$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dL ó 4.65 mmol/L). Por tanto, se contraindica el uso de Combivir® en estos pacientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación Combivir®.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Combivir®, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con Combivir®, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con Combivir®.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de Combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

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

Se debe tener precaución al administrar Combivir® a cualquier paciente, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos PI (inhibidores de la proteasa, por su sigla en inglés) y NRTI (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por su sigla en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.

El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Nueva información de seguridad:

Interacciones:

Como la formulación Combivir[®] contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir[®]. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Interacciones pertinentes a la lamivudina:

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Combivir® en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interacciones pertinentes a la zidovudina

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónico inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónico (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónico disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Combivir® y fenitoína.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% a 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamida aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos concernientes al efecto de la lamivudina o la zidovudina sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo: Aún no se establece el uso seguro de la lamivudina durante el embarazo humano. Se ha demostrado que la administración de zidovudina en mujeres embarazadas, con un tratamiento subsiguiente de sus recién nacidos, reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. Sin embargo, no existen datos de este tipo concernientes a Combivir®. Se ha demostrado que tanto la lamivudina como la zidovudina atraviesan la placenta. Aunque los estudios de reproducción realizados en animales no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, no se recomienda administrar Combivir durante los primeros tres meses de embarazo, a menos que el beneficio para la madre exceda el riesgo para el feto.

Con base en los hallazgos de carcinogenicidad y mutagenicidad resultantes de la administración de zidovudina en animales, no es posible excluir algún riesgo carcinogénico en los seres humanos. Se desconoce la pertinencia de estos hallazgos en los lactantes, tanto infectados como no infectados, expuestos a la zidovudina. Sin embargo, se debe advertir sobre la existencia de estos hallazgos a las mujeres que consideren emplear Combivir durante el embarazo.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

NRTI, in útero o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Lactancia: Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg ó 300 mg, la lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/mL) a concentraciones similares a las encontradas en el suero, mientras que la administración de dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con HIV, la concentración media de zidovudina fue similar en leche humana y suero. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina dos veces al día, la relación plasma materno: leche materna varió entre 0.4 y 3.2 para zidovudina y entre 0.6 y 3.3 para lamivudina. Tanto la lamivudina como la zidovudina fueron detectables en plasma en algunos lactantes en lactancia, estos niveles fueron mucho más bajos que los niveles terapéuticos. Se desconocen los niveles intracelulares de trifosfato de lamivudina y de zidovudina en lactantes en lactancia.

3.4.25. LINCOCIN® 600 mg/2 mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 40743
Radicado : 2013151415
Fecha : 18/20/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada amopolla de 2 mL contiene 600 mg de lincomicina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la lincomicina.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la lincomicina y/o clindamicina, pacientes con estados diarreicos. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 14 Nov 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lincomicina y/o clindamicina, pacientes con estados diarreicos.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Existe riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 14 Nov 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la lincomicina y/o clindamicina, pacientes con estados

Acta No. 05 de 2014

Página 614 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diarreicos.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Existe riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

3.4.26. ESTALIS® 50/250 SISTEMA TRANSDERMICO

Expediente : 19930208
Radicado : 2013141352
Fecha : 02/12/2013
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición: Cada parche de 16 cm² contiene hemihidrato de estradiol correspondiente a estradiol anhidro 0,512 mg, acetato de noretisterona 4,8 mg

Forma farmacéutica: Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de los síntomas de déficit estrogénico de las mujeres menopáusicas con el útero intacto y para la prevención de la osteoporosis de las mujeres posmenopáusicas con el útero intacto.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con cáncer de mama presunto o confirmado, neoplasia dependiente de estrógenos presunto o confirmada, incluido el cáncer de endometrio, hemorragia vaginal anormal no diagnosticada, tromboflebitis o antecedentes personales documentados de estos procesos, porfiria, hipersensibilidad a los estrógenos, a los gestágenos o a alguno de los componentes del producto, embarazo presunto o confirmado y lactancia.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 615 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Aprobación del Inserto versión 2009-PSB/GLC-0219-s del 06-Enero-2010
- Aprobación de la Declaración sucinta versión 2009-PSB/GLC-0219-s del 06-Enero-2010

Nuevas Contraindicaciones:

Estalis® no debe usarse en mujeres con alguna de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a los estrógenos, progestágenos o cualquier otro componente del producto.
- Cáncer ó sospecha de cáncer de mama.
- Neoplasia conocida o sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos, incluyendo cáncer de endometrio.
- Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.
- Enfermedad hepática severa.
- Historia de tromboembolismo venoso o tromboembólicos venoso activos (VTE) (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedades trombofílicas conocidas o tromboflebitis.
- Enfermedad tromboembólica arterial previa o actual (por ejemplo enfermedad arterial coronaria, accidente cerebro-vascular).
- Porfiria.
- Conocimiento o sospecha de embarazo
- Lactancia.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Osteoporosis:

Cuando se inicia TRH para la prevención de osteoporosis se debe de tener cuidado en la consideración de los riesgos contra los beneficios para el individuo. Las terapias alternativas potenciales deben ser consideradas si los riesgos sobre pasan de los beneficios. Se recomienda reevaluación periódica para continuar el tratamiento.

- Sensibilización de contacto:

La sensibilización al contacto puede ocurrir con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente rara las mujeres que desarrollan sensibilización al

Acta No. 05 de 2014

Página 616 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

contacto a cualquiera de los componentes del parche deben ser advertidas que puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad severa con la exposición continua al agente causal.

- Enfermedad cardiovascular:

La TRH no debe ser utilizada para prevenir enfermedad cardiovascular.

Grandes estudios clínicos (women's health initiative and heart and estrogen/progestin replacement study) evaluaron el riesgo de eventos cardiovasculares con los productos de TRH utilizados en ellos.

Los estudios de la iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) fueron estudios clínicos aleatorizados que se llevaron a cabo ya sea con la terapia combinada y continua de estrógenos conjugados orales de origen equino (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA), con un seguimiento promedio de 5.2 años; o bien, con CEE orales con un seguimiento promedio de 6.8 años. En el estudio WHI, el exceso de riesgo absoluto de enfermedad coronaria fue de 7 casos adicionales por cada 10,000 personas-año (37 versus 30) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.29. En el estudio de la WHI de HRT sólo de estrógenos, el uso de sólo CEE no afectó la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres posmenopáusicas. Además, ambos estudios de la WHI mostraron un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular. El exceso de riesgo absoluto en el ensayo de terapia combinada continua de CEE orales y acetato de medroxiprogesterona (MPA) fue de 8 casos adicionales por cada 10,000 personas-año (29 versus 21) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.41. El exceso de riesgo absoluto en el estudio de terapia continua de CEE orales fue de 12 nuevos casos por cada 10,000 personas-año (44 versus 32) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.39.

El estudio heart estrogen progestin replacement study (HERS) un estudio clínico controlado en el que se utilizaron CEE y MPA para la prevención secundaria en mujeres postmenopausicas con enfermedad cardiaca documentada, demostró un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares en el primer año de uso y ningún beneficio posterior.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios aleatorizados y controlados para evaluar el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular, o accidente cerebrovascular, con productos combinados y transdérmicos de HRT de estrógenos/progestina. Por lo tanto, no existen datos que apoyen la conclusión





de que la frecuencia de eventos cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares es diferente con el uso de Estalis®.

- Trombo-embolismo venoso:

La TRH de combinación estrógeno/progestágeno y estrógeno solo, están asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso (VTE), por ejemplo trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.

Algunos estudios randomizados y controlados (por ejemplo, el estudio WHI sólo con estrógenos, el estudio de WHI de HRT combinada y el estudio HERS) y estudios epidemiológicos han encontrado un incremento de riesgo de 2 a 3 veces para usuarios comparado con no usuarios.

El estudio de la terapia combinada y continua de WHI (consultar la subsección de enfermedad cardiovascular) demostró un incremento en la incidencia de embolismo pulmonar, el exceso de riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 personas-año (15 vs. 7) en la mujeres tratadas con TRH y el riesgo relativo fue de 2.13.

El incremento en riesgo se encontró solamente en las usuarias activas y no persistió en usuarias previas. El riesgo pareció más alto en los primeros años de uso en comparación años posteriores.

Para no usuarios se estima que el número de casos TVE que pueda ocurrir en un periodo de 5 años es de aproximadamente 3 x 1000 mujeres con edades de 50-59 años y 8x1000 mujeres con edades de 60-69 años. Se estima que mujeres sanas que utilizan TRH por 5 años el número de casos adicionales de TVE pueden ser entre 2 y 6 x1000 mujeres de 50 a 59 años y entre 5 y 15x1000 mujeres de 60 a 69 años.

El riesgo beneficio debe ser sopesado consultándolo con el individuo cuando se prescriba TRH a mujeres con factores de riesgo para TVE.

Generalmente los factores de riesgo para TVE incluyen una historia personal o familiar de enfermedad tromboembólica (la aparición de TVE en un pariente directo en una edad relativamente temprana puede indicar una predisposición genética), obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) y lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TVE también se incrementa con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de venas varicosas en el TVE.





Deben investigarse los antecedentes de abortos espontáneos recurrentes para excluir la predisposición trombofílica. En pacientes en quienes se confirma el diagnóstico, el uso de TRH se considera contraindicado.

El riesgo de TVE puede incrementarse temporalmente por la inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o post-traumática o trauma mayor. En mujeres con TRH, debe darse una atención escrupulosa a las medidas profilácticas para evitar el TEV después de la cirugía. Dependiendo de la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse la suspensión temporal del TRH varias semanas antes si es posible. El tratamiento debe reiniciarse hasta que la mujer se encuentre completamente móvil.

Debe decirse a las pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si sospechan un síntoma tromboembólico potencial (p.ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor súbito en el pecho o disnea).

Si se desarrolla tromboembolismo venoso después del inicio de la terapia, debe suspenderse el tratamiento.

- Cáncer de mama:

Estudios clínicos randomizados y controlados y estudios epidemiológicos, han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TRH. Las mujeres que utilizan TRH combinada estrógeno-progestágeno tienen una posibilidad mayor de riesgo que las mujeres que utilizan estrógenos solos. El exceso de riesgo de cáncer de mama se incrementa con la duración de la toma de TRH combinada estrógeno-progestágeno.

Existe evidencia del estudio de terapia combinada y continua de WHI (ver subsección enfermedad cardiovascular) que demuestra un exceso de riesgo de mama invasor de 8 casos adicionales por 10000 personas año (38 vs 30) en las mujeres tratadas con TRH y un riesgo relativo de 1.26.

En un meta-análisis de 51 estudios epidemiológicos llevados a cabo entre los años 1970 y principios de 1990, la incidencia acumulada de cáncer de mama en las no usuarias de HRT de edades entre 50 y 70 fue de aproximadamente 45 por cada 1000 mujeres. El exceso acumulado del número de casos de cáncer de mama diagnosticados por cada 1000 mujeres que comenzaron a utilizar la HRT entre las edades de 50 y 70, y la usan durante 5, 10, o 15 años, se estima que es de 2, 6 y 12, respectivamente.

Acta No. 05 de 2014

Página 619 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





El número de casos adicionales de cáncer de mama es muy similar entre las mujeres que comienzan la HRT entre las edades de 45 y 65 años, independientemente de su edad al inicio del tratamiento.

Aparentemente, el exceso de riesgo vuelve a los valores basales en un lapso de aproximadamente cinco años después del cese del tratamiento.

Con respecto a los productos transdérmicos combinados de estrógeno-progestágeno de HRT, no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados a gran escala hasta la fecha para evaluar el riesgo de cáncer de mama asociado a la HRT. Por lo tanto, no existen datos que apoyen la conclusión de que la frecuencia de cáncer de mama es diferente con el uso de Estalis[®].

Se debe informar a las mujeres que deben reportar a su médico o enfermera cualquier cambio que noten en sus senos. Las exploraciones diagnósticas, incluyendo mamografía, deben realizarse de conformidad con las prácticas de evaluación actualmente aceptadas y adaptadas a las necesidades clínicas de cada mujer.

- Cáncer endometrial:

El riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos solos que tienen el útero intacto es mayor que en las no usuarias y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado. Se ha demostrado que una terapia concomitante adecuada reduce la incidencia de hiperplasia endometrial y por lo tanto el riesgo potencial de carcinoma endometrial asociado con el uso prolongado de tratamiento estrogénico.

En todos los casos de sangrado o manchado vaginal persistente no diagnosticado, se deben llevar a cabo medidas diagnósticas adecuadas, incluyendo el muestreo endometrial cuando esté indicado, para descartar anomalías, y el tratamiento debe ser reevaluado.

- Cáncer de ovario:

En algunos estudios epidemiológicos, el uso a largo plazo de estrógenos solos y combinados, tanto en mujeres histerectomizadas como no histerectomizadas, se ha asociado con un mayor riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de ovario. Se desconoce si el uso a largo plazo de HRT combinada (estrógenos y





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

progestágenos) confiere un riesgo diferente que el de los productos de HRT de estrógenos solos.

- Demencia:

En un estudio secundario randomizado controlado con placebo del WHI, el women's health initiative memory study (WHIMS) se reportó que mujeres de 65 años y mayores tratadas con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, con un promedio de seguimiento de 4 años tuvieron un incremento de 2 veces en el riesgo de desarrollar probable demencia. El incremento de riesgo absoluto de la probable demencia fue 23 casos adicionales por 10000 personas año (45 vs 22) en mujeres tratadas con CEE/MPA con un riesgo relativo de 2.05.

En un estudio auxiliar aleatorizado, controlado con placebo, de estrógenos solos, de la WHI (WHIMS), el exceso de riesgo absoluto de demencia probable después de un seguimiento promedio de 5.2 años fue de 12 casos adicionales por cada 10.000 personas-año (37 versus 25) en mujeres tratadas con CEE (el riesgo relativo fue de 1.49), lo cual no alcanzó una significación estadística ($p = 0.18$) en comparación con el placebo.

Dado que ambos sub-estudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos aplican para mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

Para los productos transdérmicos combinados estrógeno-progestágeno no existen grandes estudios clínicos randomizados que hayan evaluado el riesgo asociado de TRH con probable demencia a la fecha. Por lo tanto no hay datos que apoyen la conclusión de que la frecuencia de probable demencia sea diferente con Estalis®.

- Angioedema:

Los estrógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, en particular en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones previas al inicio de la terapia con Estalis:

Antes de iniciar o reanudar la HRT, se debe obtener un historial clínico personal y familiar completo y se debe realizar un examen físico adecuado (incluyendo evaluaciones de pelvis y mamas)





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe considerar la dosis más baja y la duración menos prolongada:

Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal después de la menopausia deben recibir HRT de estrógenos solos, a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, endometriosis).

Se recomienda precaución cuando estén presentes factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes (por ejemplo, familiares de primer grado de consanguinidad que alguna vez hayan tenido cáncer de mama).

Se debe informar a las mujeres que Estalis® no es un anticonceptivo y que tampoco restaurará la fertilidad.

Monitoreo durante la terapia con Estalis®:

Durante el tratamiento, se recomienda realizar revisiones periódicas de carácter y frecuencia adaptada a cada mujer. Debe realizarse una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios a través del tiempo en las mujeres tratadas con HRT y se debe volver a evaluar periódicamente la necesidad de HRT.

Si alguna de las condiciones siguientes están presentes o se han producido anteriormente (incluso durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo), la mujer debe monitorearse estrictamente, en particular: leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis, trastornos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático), trastornos renales, diabetes mellitus con o sin afectación vascular, colestasis, migraña o dolor de cabeza severo, lupus eritematoso sistémico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma, otosclerosis, colecistopatía, ictericia y prurito relacionada con estrógenos.

Debe tomarse en cuenta que estas condiciones pueden reincidir o agravarse durante el tratamiento con estrógenos.

Si se diagnostica o sospecha el empeoramiento de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente durante la HRT, los beneficios y los riesgos de la HRT deben volver a evaluarse de forma individual.

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a las mujeres con disfunción cardíaca o renal.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las mujeres con hipertrigliceridemia deben monitorearse estrechamente durante la HRT, ya que en estas mujeres se han reportado casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos en plasma que provocan pancreatitis con la terapia de estrógenos por vía oral.

Aunque las observaciones hasta la fecha sugieren que los estrógenos, como el estradiol transdérmico tomado en combinación con dosis bajas de progesterona transdérmica, no afectan el metabolismo de carbohidratos, se debe monitorear a las mujeres diabéticas durante el inicio del tratamiento hasta que se disponga de mayor información.

La función tiroidea debe monitorearse regularmente en pacientes que requieren terapia de reemplazo de la hormona tiroidea y que también están tomando estrógenos para asegurar que los niveles de hormona tiroidea se mantengan dentro de un rango aceptable.

Retiro del tratamiento con Estalis[®]:

La terapia debe discontinuarse en las siguientes situaciones: Ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, nueva aparición de dolor de cabeza tipo migraña y embarazo, o si se desarrolla una condición descrita en las contraindicaciones.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto versión 2009-PSB/GLC-0219-s del 06-Enero-2010**
- **Declaración sucinta versión 2009-PSB/GLC-0219-s del 06-Enero-2010**

Nuevas Contraindicaciones:

Estalis[®] no debe usarse en mujeres con alguna de las siguientes condiciones:

- **Hipersensibilidad a los estrógenos, progestágenos o cualquier otro componente del producto.**
- **Cáncer ó sospecha de cáncer de mama.**

Acta No. 05 de 2014

Página 623 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Neoplasia conocida o sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos, incluyendo cáncer de endometrio.
- Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.
- Enfermedad hepática severa.
- Historia de tromboembolismo venoso o tromboembólicos venoso activos (VTE) (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedades trombofílicas conocidas o tromboflebitis.
- Enfermedad tromboembólica arterial previa o actual (por ejemplo enfermedad arterial coronaria, accidente cerebro-vascular).
- Porfiria.
- Conocimiento o sospecha de embarazo
- Lactancia.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- Osteoporosis:

Cuando se inicia TRH para la prevención de osteoporosis se debe de tener cuidado en la consideración de los riesgos contra los beneficios para el individuo. Las terapias alternativas potenciales deben ser consideradas si los riesgos sobre pasan de los beneficios. Se recomienda reevaluación periódica para continuar el tratamiento.

- Sensibilización de contacto:

La sensibilización al contacto puede ocurrir con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente rara las mujeres que desarrollan sensibilización al contacto a cualquiera de los componentes del parche deben ser advertidas que puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad severa con la exposición continua al agente causal.

- Enfermedad cardiovascular:

La TRH no debe ser utilizada para prevenir enfermedad cardiovascular. Grandes estudios clínicos (women's health initiative and heart and estrogen/progestin replacement study) evaluaron el riesgo de eventos cardiovasculares con los productos de TRH utilizados en ellos.

Los estudios de la iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés) fueron estudios clínicos aleatorizados que se llevaron a cabo ya sea con la terapia combinada y continua de estrógenos conjugados orales de origen equino (CEE) y acetato de medroxiprogesterona (MPA),

Acta No. 05 de 2014

Página 624 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con un seguimiento promedio de 5.2 años; o bien, con CEE orales con un seguimiento promedio de 6.8 años. En el estudio WHI, el exceso de riesgo absoluto de enfermedad coronaria fue de 7 casos adicionales por cada 10,000 personas-año (37 versus 30) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.29. En el estudio de la WHI de HRT sólo de estrógenos, el uso de sólo CEE no afectó la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres posmenopáusicas.

Además, ambos estudios de la WHI mostraron un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular. El exceso de riesgo absoluto en el ensayo de terapia combinada continua de CEE orales y acetato de medroxiprogesterona (MPA) fue de 8 casos adicionales por cada 10,000 personas-año (29 versus 21) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.41. El exceso de riesgo absoluto en el estudio de terapia continua de CEE orales fue de 12 nuevos casos por cada 10,000 personas-año (44 versus 32) en las mujeres tratadas con HRT, y el riesgo relativo fue de 1.39.

El estudio Heart estrogen progestin replacement study (HERS) un estudio clínico controlado en el que se utilizaron CEE y MPA para la prevención secundaria en mujeres postmenopausicas con enfermedad cardíaca documentada, demostró un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares en el primer año de uso y ningún beneficio posterior.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios aleatorizados y controlados para evaluar el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular, o accidente cerebrovascular, con productos combinados y transdérmicos de HRT de estrógenos/progestina. Por lo tanto, no existen datos que apoyen la conclusión de que la frecuencia de eventos cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares es diferente con el uso de Estalis®.

- Trombo-embolismo venoso:

La TRH de combinación estrógeno/progestágeno y estrógeno solo, están asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de tromboembolismo venosos (VTE), por ejemplo trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.

Algunos estudios randomizados y controlados (por ejemplo, el estudio WHI sólo con estrógenos, el estudio de WHI de HRT combinada y el estudio HERS) y estudios epidemiológicos han encontrado un incremento de riesgo de 2 a 3 veces para usuarios comparado con no usuarios.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El estudio de la terapia combinada y continua de WHI (consultar la subsección de enfermedad cardiovascular) demostró un incremento en la incidencia de embolismo pulmonar, el exceso de riesgo absoluto fue de 8 casos adicionales por 10000 personas-año (15 vs. 7) en la mujeres tratadas con TRH y el riesgo relativo fue de 2.13.

El incremento en riesgo se encontró solamente en las usuarias activas y no persistió en usuarias previas. El riesgo pareció más alto en los primeros años de uso en comparación años posteriores.

Para no usuarios se estima que el número de casos TVE que pueda ocurrir en un periodo de 5 años es de aproximadamente 3 x 1000 mujeres con edades de 50-59 años y 8x1000 mujeres con edades de 60-69 años. Se estima que mujeres sanas que utilizan TRH por 5 años el número de casos adicionales de TVE pueden ser entre 2 y 6 x1000 mujeres de 50 a 59 años y entre 5 y 15x1000 mujeres de 60 a 69 años.

El riesgo beneficio debe ser sopesado consultándolo con el individuo cuando se prescriba TRH a mujeres con factores de riesgo para TVE.

Generalmente los factores de riesgo para TVE incluyen una historia personal o familiar de enfermedad tromboembólica (la aparición de TVE en un pariente directo en una edad relativamente temprana puede indicar una predisposición genética), obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). El riesgo de TVE también se incrementa con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de venas varicosas en el TVE.

Deben investigarse los antecedentes de abortos espontáneos recurrentes para excluir la predisposición trombofílica. En pacientes en quienes se confirma el diagnóstico, el uso de TRH se considera contraindicado.

El riesgo de TVE puede incrementarse temporalmente por la inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o post-traumática o trauma mayor. En mujeres con TRH, debe darse una atención escrupulosa a las medidas profilácticas para evitar el TEV después de la cirugía. Dependiendo de la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse la suspensión temporal del TRH varias





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

semanas antes si es posible. El tratamiento debe reiniciarse hasta que la mujer se encuentre completamente móvil.

Debe decirse a las pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si sospechan un síntoma tromboembólico potencial (p.ej., hinchazón dolorosa de una pierna, dolor súbito en el pecho o disnea).

Si se desarrolla tromboembolismo venoso después del inicio de la terapia, debe suspenderse el tratamiento.

- Cáncer de mama:

Estudios clínicos randomizados y controlados y estudios epidemiológicos, han reportado un incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TRH. Las mujeres que utilizan TRH combinada estrógeno-progestágeno tienen una posibilidad mayor de riesgo que las mujeres que utilizan estrógenos solos. El exceso de riesgo de cáncer de mama se incrementa con la duración de la toma de TRH combinada estrógeno-progestágeno.

Existe evidencia del estudio de terapia combinada y continua de WHI (ver subsección enfermedad cardiovascular) que demuestra un exceso de riesgo de mama invasor de 8 casos adicionales por 10000 personas año (38 vs 30) en las mujeres tratadas con TRH y un riesgo relativo de 1.26.

En un meta-análisis de 51 estudios epidemiológicos llevados a cabo entre los años 1970 y principios de 1990, la incidencia acumulada de cáncer de mama en las no usuarias de HRT de edades entre 50 y 70 fue de aproximadamente 45 por cada 1000 mujeres. El exceso acumulado del número de casos de cáncer de mama diagnosticados por cada 1000 mujeres que comenzaron a utilizar la HRT entre las edades de 50 y 70, y la usan durante 5, 10, o 15 años, se estima que es de 2, 6 y 12, respectivamente.

El número de casos adicionales de cáncer de mama es muy similar entre las mujeres que comienzan la HRT entre las edades de 45 y 65 años, independientemente de su edad al inicio del tratamiento.

Aparentemente, el exceso de riesgo vuelve a los valores basales en un lapso de aproximadamente cinco años después del cese del tratamiento.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Con respecto a los productos transdérmicos combinados de estrógeno-progestágeno de HRT, no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados a gran escala hasta la fecha para evaluar el riesgo de cáncer de mama asociado a la HRT. Por lo tanto, no existen datos que apoyen la conclusión de que la frecuencia de cáncer de mama es diferente con el uso de Estalis®.

Se debe informar a las mujeres que deben reportar a su médico o enfermera cualquier cambio que noten en sus senos. Las exploraciones diagnósticas, incluyendo mamografía, deben realizarse de conformidad con las prácticas de evaluación actualmente aceptadas y adaptadas a las necesidades clínicas de cada mujer.

- **Cáncer endometrial:**

El riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos solos que tienen el útero intacto es mayor que en las no usuarias y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado. Se ha demostrado que una terapia concomitante adecuada reduce la incidencia de hiperplasia endometrial y por lo tanto el riesgo potencial de carcinoma endometrial asociado con el uso prolongado de tratamiento estrogénico.

En todos los casos de sangrado o manchado vaginal persistente no diagnosticado, se deben llevar a cabo medidas diagnósticas adecuadas, incluyendo el muestreo endometrial cuando esté indicado, para descartar anomalías, y el tratamiento debe ser reevaluado.

- **Cáncer de ovario:**

En algunos estudios epidemiológicos, el uso a largo plazo de estrógenos solos y combinados, tanto en mujeres histerectomizadas como no histerectomizadas, se ha asociado con un mayor riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de ovario. Se desconoce si el uso a largo plazo de HRT combinada (estrógenos y progestágenos) confiere un riesgo diferente que el de los productos de HRT de estrógenos solos.

- **Demencia:**

En un estudio secundario randomizado controlado con placebo del WHI, el women's health initiative memory study (WHIMS) se reportó que mujeres de 65 años y mayores tratadas con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, con un promedio de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

seguimiento de 4 años tuvieron un incremento de 2 veces en el riesgo de desarrollar probable demencia. El incremento de riesgo absoluto de la probable demencia fue 23 casos adicionales por 10000 personas año (45 vs 22) en mujeres tratadas con CEE/MPA con un riesgo relativo de 2.05.

En un estudio auxiliar aleatorizado, controlado con placebo, de estrógenos solos, de la WHI (WHIMS), el exceso de riesgo absoluto de demencia probable después de un seguimiento promedio de 5.2 años fue de 12 casos adicionales por cada 10.000 personas-año (37 versus 25) en mujeres tratadas con CEE (el riesgo relativo fue de 1.49), lo cual no alcanzó una significación estadística ($p = 0.18$) en comparación con el placebo.

Dado que ambos sub-estudios se realizaron en mujeres de 65 a 79 años, se desconoce si estos hallazgos aplican para mujeres postmenopáusicas más jóvenes.

Para los productos transdérmicos combinados estrógeno-progestágeno no existen grandes estudios clínicos randomizados que hayan evaluado el riesgo asociado de TRH con probable demencia a la fecha. Por lo tanto no hay datos que apoyen la conclusión de que la frecuencia de probable demencia sea diferente con Estalis[®].

- Angioedema:

Los estrógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema, en particular en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones previas al inicio de la terapia con Estalis:

Antes de iniciar o reanudar la HRT, se debe obtener un historial clínico personal y familiar completo y se debe realizar un examen físico adecuado (incluyendo evaluaciones de pelvis y mamas)

Se debe considerar la dosis más baja y la duración menos prolongada:

La mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal después de la menopausia deben recibir HRT de estrógenos solos, a menos que se indique lo contrario (por ejemplo, endometriosis).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se recomienda precaución cuando estén presentes factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes (por ejemplo, familiares de primer grado de consanguinidad que alguna vez hayan tenido cáncer de mama). Se debe informar a las mujeres que Estalis® no es un anticonceptivo y que tampoco restaurará la fertilidad.

Monitoreo durante la terapia con Estalis®:

Durante el tratamiento, se recomienda realizar revisiones periódicas de carácter y frecuencia adaptada a cada mujer. Debe realizarse una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios a través del tiempo en las mujeres tratadas con HRT y se debe volver a evaluar periódicamente la necesidad de HRT.

Si alguna de las condiciones siguientes están presentes o se han producido anteriormente (incluso durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo), la mujer debe monitorearse estrictamente, en particular: leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis, trastornos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, hipertensión, trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático), trastornos renales, diabetes mellitus con o sin afectación vascular, colestasis, migraña o dolor de cabeza severo, lupus eritematoso sistémico, hiperplasia endometrial, epilepsia, asma, otosclerosis, colecistopatía, ictericia y prurito relacionada con estrógenos.

Debe tomarse en cuenta que estas condiciones pueden reincidir o agravarse durante el tratamiento con estrógenos.

Si se diagnostica o sospecha el empeoramiento de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente durante la HRT, los beneficios y los riesgos de la HRT deben volver a evaluarse de forma individual.

Los estrógenos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a las mujeres con disfunción cardíaca o renal.

Las mujeres con hipertrigliceridemia deben monitorearse estrechamente durante la HRT, ya que en estas mujeres se han reportado casos raros de elevaciones importantes de triglicéridos en plasma que provocan pancreatitis con la terapia de estrógenos por vía oral.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aunque las observaciones hasta la fecha sugieren que los estrógenos, como el estradiol transdérmico tomado en combinación con dosis bajas de progesterona transdérmica, no afectan el metabolismo de carbohidratos, se debe monitorear a las mujeres diabéticas durante el inicio del tratamiento hasta que se disponga de mayor información.

La función tiroidea debe monitorearse regularmente en pacientes que requieren terapia de reemplazo de la hormona tiroidea y que también están tomando estrógenos para asegurar que los niveles de hormona tiroidea se mantengan dentro de un rango aceptable.

Retiro del tratamiento con Estalis®:

La terapia debe discontinuarse en las siguientes situaciones: Ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la presión arterial, nueva aparición de dolor de cabeza tipo migraña y embarazo, o si se desarrolla una condición descrita en las contraindicaciones.

3.4.27. PUREGON® 100 UI/ 0.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19912885
Radicado : 2013153387
Fecha : 20/12/2013
Interesado : N.V. Organon

Composición: Cada frasco vial con 0.5 mL de solución contiene folitropina beta 100 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

En la mujer: Tratamiento de la esterilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: Anovulación (incluye enfermedad poliquística del ovario, PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intrafalopina de gametos (GIFT) e inyección de espermatozoides intra citoplasmática (ICSI).

Acta No. 05 de 2014

Página 631 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En el hombre: Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores en los ovarios, mama, útero, glándula hipófisis o hipotálamo. Sangrado vaginal no diagnosticado. Insuficiencia ovárica primaria. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovarios poliquísticos (SOPQ). Fibromas uterinos y malformaciones de órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con Síndrome de hiperestimulación ovárica.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión 08-2013a
- Aprobación de información para prescribir versión 08-2013a

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero y malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

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

- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Inserto versión 08-2013a**
- **Información para prescribir versión 08-2013a**

Acta No. 05 de 2014

Página 632 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria o hipotálamo. Insuficiencia gonadal primaria. Sangrado vaginal no diagnosticado. Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ). Tumores fibroides del útero y malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Torsión ovárica no asociada con síndrome de hiperestimulación ovárica.

3.4.28. NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO POR 21 mg ETAPA 1 NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO POR 14 mg ETAPA 2 NIQUITIN® PARCHE TRANSDERMICO 7 mg. ETAPA 3

Expediente : 19903731 / 19903732 / 19903733
Radicado : 2013034075 / 2013153360
Fecha : 20/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

- Cada parche de niquitin transdérmico por 21 mg etapa 1 de 22 cm² contiene: Nicotina 114 mg.
- Cada parche de niquitin transdérmico por 14 mg etapa 2 de 15 cm² contiene: Nicotina 78 mg.
- Cada parche de niquitin transdérmico por 7 mg etapa 3 de 7 cm² contiene: Nicotina 36 mg.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora desistimiento de la solicitud realizada mediante radicado 2013034075 del 03/04/2013 y por consiguiente se solicita mantener la información autorizada para los productos, respecto a la indicación, contraindicaciones y advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2013034075 el cual se conceptuó mediante Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.5. y procede de conformidad.

Acta No. 05 de 2014

Página 633 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.4.29. NASONEX® SPRAY NASAL

Expediente : 214137
Radicado : 2013039720 / 2013126568
Fecha : 01/11/2013
Interesado : MSD Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 g contiene furoato de mometasona monohidrato equivalente a furoato de mometasona anhidra 0.050 g

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne, en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años. Para pólipos nasales y tratamiento de la sinusitis como coadyuvante a la terapia antibiótica, terapia de primera línea efectiva para los pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa.

Contraindicaciones: Niños menores de 2 años enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.14, en el sentido de informar que el producto fue llamado a revisión de oficio con el fin de incluir dentro de sus contraindicaciones la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días”

La respuesta al llamado a revisión de oficio fue presentado mediante radicado 2012011396.

Teniendo en cuenta lo anterior no se encuentra procedente incluir en el ítem de advertencias, el riesgo de trastorno al crecimiento y riesgo de cataratas, por lo tanto se solicita la aprobación de la información para prescribir versión 012013 y las siguientes contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia:

Contraindicaciones y Advertencias:

Acta No. 05 de 2014

Página 634 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Niños menores de 2 años. Enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la Información para prescribir para el producto de la referencia teniendo en cuenta que el interesado no dio respuesta a lo requerido en el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.14., por cuanto no incluyó en Advertencias el riesgo de trastorno al crecimiento y riesgo de cataratas.

3.4.30. TIENAM® 500 mg.

Expediente : 27048
Radicado : 2013052848 / 2013141759
Fecha : 2013/05/17
Interesado : MSD Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene imipenem (tienamicina formamidina monohidrato) 549 mg equivalente a tienamicina anhidra 500 mg, cilastatina sódica (equivalente a cilastatina ácida) 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: Alternativa para el manejo de infecciones localizadas o sistémicas o mixtas, producidas por gérmenes sensibles al imipenem

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes y betalactámicos, su uso no es recomendable en niños ni durante la lactancia. Adminístrese con precaución durante el embarazo, en insuficiencia renal severa donde se requiere ajustes en la dosificación, en colitis o enfermedad gastrointestinal o en diarrea de origen no determinado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.4.1, en el sentido de allegar evidencia clínica del uso del producto en niños, de ajustar las indicaciones en el sentido de retirar uso profiláctico y retirar la clasificación de las infecciones en leve, moderada y

Acta No. 05 de 2014

Página 635 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

severa, por cuanto su uso es para infecciones serias o complicadas con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

Adicionalmente se solicita aprobación de Inserto 08-2009 de agosto de 2009 ajustado e Información para prescribir (IPP) 08-2009 de agosto de 2009 ajustada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia dado que se justificó el uso en niños de acuerdo con lo solicitado en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.4.1, así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes y beta-lactámicos, su uso no es recomendable en niños menores de 3 meses, ni durante la lactancia.

Adminístrese con precaución durante el embarazo, en insuficiencia renal severa donde se requiere ajustes en la dosificación, en colitis o enfermedad gastrointestinal o en diarrea de origen no determinado.

Sin embargo, la Sala no recomienda aprobar el Inserto y la Información para prescribir para el producto de la referencia por cuanto no se acepta la indicación del producto como profiláctico en cirugía, teniendo en cuenta que la información allegada no es suficiente para demostrar la seguridad y eficacia frente a otros antimicrobianos de elección en esta indicación.

3.4.31. KLARICID® TABLETAS 500 mg

Expediente : 19961994

Radicado : 2013018382 / 2013124388

Fecha : 29/10/2013

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene claritromicina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles a la claritromicina.

Contraindicaciones: La claritromicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a drogas de tipo antibiótico macrólidos. La administración simultánea de la claritromicina con alguna de las siguientes drogas, está contraindicada: Lovastatina, simvastatina, astemizol, cisaprida, pimizida, terfenadina, y de la ergotamina o la dihidroergotamina.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la respuesta al concepto emitido en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.4.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.8.

3.4.32. UNICLAR® SPRAY NASAL ACUOSO

Expediente : 224116
Radicado : 2013039252/2013126562
Fecha : 2013/04/15
Interesado : MSD Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 g contiene furoato de mometasona monohidrato equivalente a furoato de mometasona anhidra 0.050 g

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne, en adultos, adolescentes y niños mayores de dos años de edad. Para pólipos nasales y para tratamiento de la sinusitis como coadyuvante a la terapia antibiótica. Adicionalmente, como terapia de primera línea para pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de rinosinusitis sin signos de infección bacteriana severa.

Acta No. 05 de 2014

Página 637 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Niños menores de 2 años enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.12, en el sentido de informar que el producto Uniclar fue llamado a revisión de oficio con el fin de incluir en sus contraindicaciones la leyenda “No debe administrarse por más de 14 días”.

La respuesta a este llamado a revisión de oficio fue presentada en mayo 22 de 2013 mediante radicado 2012011399.

Adicionalmente se explica que el riesgo de cataratas con el uso de corticoides aunque no está bien definido, se ha relacionado con la dosificación y administración de corticosteroides inhalados, no con el uso de corticosteroides que son administrados por vía tópica como es el caso de Uniclar®.

Esto con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la Información para prescribir para el producto de la referencia teniendo en cuenta que el interesado no dió respuesta a lo requerido en el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.2., por cuanto no incluyó en Advertencias, el riesgo de trastorno al crecimiento y riesgo de cataratas.

**3.4.33. HYZAAR® 50 / 12,5 mg
 HYZAAR® 100 / 12,5 mg
 HYZAAR® 100 / 25 mg**

Expediente : 217467 / 19964725 / 19908404
Radicado : 13103991
Fecha : 04/11/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 05 de 2014

Página 638 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta recubierta contiene losartan potásico 50 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

Cada tableta recubierta contiene losartan potásico 100 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

Cada tableta recubierta contiene losartan potásico 100 mg, hidroclorotiazida 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático y/o renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 2013005580, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.10.

**3.4.34. COZAAR® XQ TABLETAS (5 mg / 50 mg)
COZAAR® XQ (5 mg / 100 mg)**

Expediente : 20029657/20034708

Radicado : 13105079

Fecha : 06/12/2013

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 05 de 2014

Página 639 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta recubierta contiene camsilato de amlodipino 7,84 mg equivalente a amlodipino 5.0 mg y Losartan potásico 50 mg.

Cada tableta recubierta contiene camsilato de amlodipino 7.84 mg equivalente a amlodipino 5.0 mg, Losartan potásico 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Cozaar® XQ puede ser utilizado en pacientes cuya presión sanguínea no es controlada adecuadamente con cualquiera de las monoterapias.

Contraindicaciones: Cozaar® XQ está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. Precauciones: hipotensión, deterioro de la función hepática, losartán: hipersensibilidad: angioedema, desequilibrio electrolítico / de líquidos, deterioro de la función renal. Amlodipino: angina o infarto del miocardio aumentado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al concepto emitido en el Acta No. 19 de 2013, numeral 3.4.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado da respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2013, numeral 3.4.25., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Información para prescribir versión 112012 de Noviembre de 2012.**

Nuevas Contraindicaciones: Cozaar® XQ está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Cozaar® XQ no debe ser administrado con aliskireno en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Hipotensión, deterioro de la función hepática

Acta No. 05 de 2014

Página 640 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Losartán: Hipersensibilidad: angioedema, desequilibrio electrolítico / de líquidos, deterioro de la función renal.

Amlodipino: Angina o infarto del miocardio aumentado.

3.4.35. TRAYENTA®

Expediente : 20023511

Radicado : 14003459

Fecha : 16/01/2014

Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg de linagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Linagliptina está indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico, ya sea como monoterapia o en asociación con Metformina, sulfonilúreas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina) o en asociación con metformina + sulfonilúreas.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, menores de 18 años, embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, Respuesta al concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.18., en el sentido de ajustar las contraindicaciones incluyendo: Niños y adolescentes menores de 18 años, así mismo solicita aprobación del inserto CCDS No. 0273-05 del 30 de julio de 2013 e información para Prescribir CCDS N° 0273-05 del 30 de julio de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.4.18., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Acta No. 05 de 2014

Página 641 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Embarazo y lactancia.**

Generales:

Trayenta® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis:

Ha habido informes post-comercialización de casos de pancreatitis aguda en pacientes que estaban tomando linagliptina. Ante la sospecha de pancreatitis debe suspenderse la administración de Trayenta®.

Hipoglicemia:

La linagliptina como monoterapia mostró una incidencia de hipoglicemia comparable a la del placebo.

En los estudios clínicos con linagliptina como parte de un tratamiento combinado con fármacos con los cuales no se han informado episodios de hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), los porcentajes de hipoglicemia reportados con linagliptina fueron similares a los observados en los pacientes que recibían placebo.

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglicemia. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se usa linagliptina en combinación con una sulfonilurea, y puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto CCDS No. 0273-05 del 30 de julio de 2013 y la Información para Prescribir CCDS N° 0273-05 del 30 de julio de 2013.

3.4.36. FELDENE GEL 0,5%

Expediente : 52794
Radicado : 2013093190
Fecha : 2013/08/20
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 05 de 2014

Página 642 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada 1 g contiene piroxicam 5 mg.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves y moderados antiinflamatorios de aplicación tópica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos, por tanto no debe administrarse a pacientes a quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angiodema o urticaria.

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana, consulte a su médico. No se ha establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación, se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación, ni en niños menores de 12 años.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones aprobadas son: "Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos, por tanto no debe administrarse a pacientes a quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angiodema o urticaria. Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana, consulte a su médico. No se ha establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación, se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación, ni en niños menores de 12 años." y las solicitadas:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a Acido Acetil Salicílico o AINES.

Acta No. 05 de 2014

Página 643 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el Acido Acetil Salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones."

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación, ni en niños menores de 12 años.

Nuevas Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.4.37. DIANEAL PD-2 CON DEXTROSA AL 1,5%
DIANEAL PD-2 CON DEXTROSA AL 2.5%
DIANEAL PD-2 CON DEXTROSA AL 4.25%**

Expediente : 24281/ 23282/ 24283
Radicado : 2013153849
Fecha : 2013/12/20
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene dextrosa hidratada USP 1,5 g, cloruro de sodio USP 538 mg, lactato de sodio 448 mg, cloruro de calcio dihidratado USP 25,7 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5,08 mg

Cada 100 mL contiene dextrosa hidratada usp 2.50 g, cloruro de sodio usp 538.00 mg, lactato de sodio 448.00 mg, cloruro de calcio dihidratado usp 25.70 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

Cada 100 mL contiene dextrosa hidratada usp 4.25 g, cloruro de sodio usp 538.00 mg, lactato de sodio 448.00 mg, cloruro de calcio dihidratado usp 25.70 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

Forma farmacéutica: Solución estéril para diálisis peritoneal

Indicaciones: Solución para diálisis peritoneal.

Contraindicaciones:

Dianeal PD-2 con dextrosa al 1,5%: Adminístrese bajo estricta vigilancia médica.

Dianeal PD-2 con dextrosa al 2.5%: Úsease con extremo cuidado si se presentan infecciones de la cavidad peritoneal. No se utilice después de cirugía abdominal reciente o extensa dosis. Úsease bajo estricta vigilancia médica.

Dianeal PD-2 con dextrosa al 4,25%: Úsease con extremo cuidado si se presentan infecciones en la cavidad peritoneal, no se utilice después de cirugía abdominal reciente o extensa dosis, úsease bajo estricta vigilancia médica.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de:

1. Las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, con el fin de unificar las mismas para el producto en todas sus concentraciones (1.5%, 2.5% y 4.25%).

Las contraindicaciones aprobadas son:

1.5%: Adminístrese bajo estricta vigilancia médica.

2.5%: úsese con extremo cuidado si se presentan infecciones de la cavidad peritoneal. No se utilice después de cirugía abdominal reciente o extensa dosis. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

4.25%: Úsese con extremo cuidado si se presentan infecciones en la cavidad peritoneal, no se utilice después de cirugía abdominal reciente o extensa dosis, úsese bajo estricta vigilancia médica.

Las contraindicaciones solicitadas son:

Contraindicada en casos de tabicamiento de la cavidad peritoneal, síndrome agudo, infección cutánea o de tejidos blandos de la cavidad peritoneal. No se utilice después de la cirugía abdominal reciente o extensa dosis. Acidosis láctica severa preexistente. Defectos mecánicos incorregibles que prevengan una diálisis peritoneal efectiva o incrementen el riesgo de infección. Pérdida documentada de la función peritoneal o una adhesión extensiva que comprometa la función peritoneal. En obesidad morbida y alteraciones del comportamiento que hagan imposible la colaboración del paciente en un procedimiento que requiere relativa restricción de movimientos en forma prolongada. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

2. Aprobación de información para prescribir versión CCSI10120130103

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la unificación de Contraindicaciones para los productos de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2014

Página 646 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicada en casos de tabicamiento de la cavidad peritoneal, síndrome agudo, infección cutánea o de tejidos blandos de la cavidad peritoneal. No se utilice después de la cirugía abdominal reciente. Acidosis láctica severa preexistente. Defectos mecánicos incorregibles que prevengan una diálisis peritoneal efectiva o incrementen el riesgo de infección. Pérdida documentada de la función peritoneal o una adhesión extensiva que comprometa la función peritoneal. En obesidad mórbida y alteraciones del comportamiento que hagan imposible la colaboración del paciente en un procedimiento que requiere relativa restricción de movimientos en forma prolongada. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir a la contraindicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

**3.4.38. DIANEAL BAJO CALCIO CON DEXTROSA AL 1.5%
DIANEAL BAJO CALCIO CON DEXTROSA AL 2.5%
DIANEAL BAJO CALCIO CON DEXTROSA AL 4.25%**

Expediente : 20009964/20009965/20009963
Radicado : 2013153865
Fecha : 2013/12/20
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución para diálisis peritoneal contienen dextrosa hidratada 1.50 g, cloruro de sodio 538.00 mg, lactato de sodio 448.00 mg, cloruro de calcio dihidratado 18.30 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

Cada 100 mL de solución para diálisis peritoneal contienen dextrosa hidratada usp 2.50 g, cloruro de sodio usp 538.00 mg, lactato de sodio 448.00 mg, cloruro de calcio dihidratado usp 18.30 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg

Cada 100 mL de solución para diálisis peritoneal contienen contienen dextrosa hidratada usp 4.25 g, cloruro de sodio usp 538.00 mg, lactato de sodio 448.00 mg, cloruro de calcio dihidratado usp 18.30 mg, cloruro de magnesio hexahidratado USP 5.08 mg





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Solución para diálisis peritoneal.

Contraindicaciones:

Dianeal bajo calcio con dextrosa al 1.5%: Cirugía abdominal reciente.

Dianeal bajo calcio con dextrosa al 2.5%: Adminístrese bajo estricta vigilancia médica. La diálisis peritoneal se usa con extremo cuidado en pacientes con ruptura del peritoneo o del diafragma, causados por cirugía o trauma; adhesiones excesivas de la membrana, distensión abdominal, enfermedades abdominales no diagnosticadas, infecciones de las paredes abdominales, hernias o quemaduras, fístula fecal o colostomía, ascitis tensa, obesidad y otras condiciones que excluyan el uso de esta terapia (shock, falla cardíaca congestiva, etc). Sin embargo el médico deberá sopesar los beneficios para el paciente, contra las posibles complicaciones, cuando la diálisis peritoneal debe usarse en los casos arriba indicados o en situaciones extremas. Cirugía abdominal reciente

Dianeal bajo calcio con dextrosa al 4.25%: Cirugía abdominal reciente.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de:

1. Las contraindicaciones solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, con el fin de unificar las mismas para todas las concentraciones del producto y actualizar con la información del ccds. Las contraindicaciones aprobadas son:

Producto 1.5% Cirugía abdominal reciente.

Producto 2.5%: Adminístrese bajo estricta vigilancia médica. La diálisis peritoneal se usa con extremo cuidado en pacientes con ruptura del peritoneo o del diafragma, causados por cirugía o trauma; adhesiones excesivas de la membrana, distensión abdominal, enfermedades abdominales no diagnosticadas, infecciones de las paredes abdominales, hernias o quemaduras, fístula fecal o colostomía, ascitis tensa, obesidad y otras condiciones que excluyan el uso de esta terapia (shock, falla cardíaca congestiva, etc.). Sin embargo el médico deberá sopesar los beneficios para el

Acta No. 05 de 2014

Página 648 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

paciente, contra las posibles complicaciones, cuando la diálisis peritoneal debe usarse en los casos arriba indicados o en situaciones extremas. Cirugía abdominal reciente.

Producto 4.25%: Cirugía Abdominal Reciente.

Las contraindicaciones solicitadas son:

Adminístrese bajo estricta vigilancia médica, la diálisis peritoneal se usa con extremo cuidado en pacientes con ruptura del diafragma, causados por cirugía o trauma, adhesiones excesivas de la membrana, distensión abdominal, enfermedades abdominales no diagnosticadas, infecciones de las paredes abdominales, hernias o quemaduras, fístula fecal o colostomí, ascitis tensa, obesidad y otras condiciones que excluyan el uso de esta terapia (shock, falla cardíaca congestiva, etc). Sin embargo el médico deberá sopesar los beneficios para el paciente, contra las posibles complicaciones, cuando la diálisis peritoneal debe usarse en los casos arriba indicados o en situaciones extremas. Cirugía abdominal reciente. Contraindicada en casos de tabicamiento de la cavidad peritoneal, síndrome abdominal agudo. Acidosis láctica severa preexistente. Defectos mecánicos incorregibles que prevengan una diálisis peritoneal efectiva o incrementen el riesgo de infección. pérdida documentada de la función peritoneal. En obesidad mórbida y alteraciones del comportamiento que hagan imposible la colaboración del paciente en un procedimiento que requiere relativa restricción de movimientos en forma prolongada.

2. Aprobación de Información para Prescribir versión CCSI10120130103

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la unificación de Contraindicaciones para los productos de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicada en casos de tabicamiento de la cavidad peritoneal, síndrome agudo, infección cutánea o de tejidos blandos de la cavidad peritoneal. No se utilice después de la cirugía abdominal reciente. Acidosis láctica severa preexistente. Defectos mecánicos incorregibles que prevengan una diálisis peritoneal efectiva o incrementen el riesgo de infección. Pérdida documentada de la función peritoneal o una adhesión extensiva que comprometa la función peritoneal. En obesidad morbida y

Acta No. 05 de 2014

Página 649 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

alteraciones del comportamiento que hagan imposible la colaboración del paciente en un procedimiento que requiere relativa restricción de movimientos en forma prolongada. Úsele bajo estricta vigilancia médica.

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir a la contraindicación conceptuada y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.39. COMBAREN® COMPRIMIDOS

Expediente : 230363
Radicado : 2014002293
Fecha : 13/01/2013
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada tableta cubierta (gragea) contiene 50 mg de diclofenaco sódico + 50 mg de fosfato de codeína hemihidratado

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Para el tratamiento a corto plazo (máximo durante 2 semanas) de: el dolor intenso causado por la inflamación en las artropatías degenerativas (por ejemplo gonartrosis).

El dolor intenso y muy intenso que se produce después de las intervenciones quirúrgicas.

El dolor de origen tumoral, especialmente si los huesos están afectados o si existe edema inflamatorio peritumoral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas codeína y/o diclofenaco o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Trastornos hemáticos sin diagnóstico, úlcera gástrica o intestinal, melena, insuficiencia respiratoria, crisis asmática, embarazo y parto, administración a niños. Primer trimestre del embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que deba iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

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

- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto/prospecto internacional: 2013-PSB/GLC-0638-s de 11 de Noviembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINE desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda
- Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia respiratoria.
- Crisis agudas de asma.
- Neumonía.
- Coma.
- Embarazo y lactancia
- Metabolismo ultrarrápido por CYP2D6

Acta No. 05 de 2014

Página 651 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Combaren está contraindicado en niños y adolescentes porque los datos disponibles al respecto son insuficientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Uno de los componentes de la asociación farmacológica combaren es una formulación de diclofenaco de liberación inmediata. Dado que con esta forma farmacéutica puede aumentar la intolerancia gastrointestinal, en particular si se asocia con codeína, se requiere una estricta supervisión médica. El tratamiento con combaren no debe durar más de 2 semanas, que es el periodo máximo recomendado.

Con todos los AINE (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con el diclofenaco presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir el diclofenaco a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de

Acta No. 05 de 2014

Página 652 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.

Es necesario tener cautela en los pacientes sometidos a colecistectomía ya que la contracción del esfínter de ODDI puede ocasionar síntomas similares a los de un infarto de miocardio o una agudización de los síntomas de una pancreatitis existente.

Efectos cardiovasculares:

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

En general se desaconseja tratar con combaren a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatías isquémicas o arteriopatías periféricas) o hipertensión no controlada. Si el paciente necesita combaren y tiene una enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada o factores de riesgo cardiovascular importantes (p. Ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo), sólo deberá administrarse el tratamiento tras una evaluación meticulosa del caso.

Puesto que los riesgos cardiovasculares del diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debe utilizarse la dosis mínima que sea eficaz durante el menor tiempo posible. Se indicará al paciente que acuda al médico si los síntomas persisten o no mejoran con la duración recomendada del tratamiento.

Asimismo, el paciente debe prestar atención a los signos y síntomas de un episodio aterotrombótico grave (p. Ej., dolor torácico, disnea, debilidad o alteración del habla), que puede producirse sin señales de aviso previas, y acudir al médico de inmediato en caso de advertir dichos signos o síntomas.

Efectos hemáticos:

Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, se recomienda vigilar regularmente el hemograma.





Como otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos hemostáticos deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente):

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej. Pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los aine como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares:

Es necesaria una supervisión médica estrecha al prescribir el diclofenaco a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que sucede con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con el diclofenaco. Este fármaco puede provocar hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar el diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los AINE (incluido el diclofenaco) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración del diclofenaco inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.





Con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales:

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar el diclofenaco en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

En las siguientes circunstancias, combaren sólo debe usarse tras un examen cuidadoso de los beneficios y riesgos:

- Dependencia a opiáceos,
- Trastornos de la consciencia,
- Afecciones asociadas con un aumento de la presión intracraneana,
- Coadministración de inhibidores de la MAO.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Por razones médicas fundamentales, se requiere precaución en la población geriátrica. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

CYP2D6:

La codeína se transforma en morfina, su metabolito activo, por la vía de la enzima hepática CYP2D6. Las personas que tienen un metabolismo extenso o ultrarrápido corren mayor riesgo de sufrir los efectos tóxicos de los opiáceos, incluso con la posología habitual, ya que la codeína se convierte en morfina con más rapidez, con lo cual la concentración sérica es mayor de la deseada. La prevalencia del metabolismo ultrarrápido varía en cada raza.





Los efectos tóxicos generales de los opiáceos son confusión, somnolencia, respiración superficial, miosis pupilar, náuseas, vómitos, estreñimiento y anorexia; en cuadros más graves pueden darse síntomas de depresión cardiorrespiratoria, que puede comportar riesgo vital y, de forma muy poco frecuente, ocasionar la muerte. En consecuencia, al empezar el tratamiento debe vigilarse la reacción de cada paciente al medicamento a fin de reconocer rápidamente una sobredosis relativa, en particular en los ancianos, en pacientes con disfunción renal y en aquellos con trastornos de la función respiratoria (por el peligro de edema pulmonar).

Interacciones con otros AINE:

Debe evitarse la coadministración del diclofenaco con otros aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Dependencia:

Como sucede con todas las preparaciones a base de codeína, el uso de combaren durante un periodo prolongado conlleva un riesgo de dependencia. También puede producirse tolerancia cruzada con otros opiáceos.

En caso de dependencia preexistente a opiáceos (incluso en pacientes en remisión) podría presentarse rápidamente una recaída. Los adictos a la heroína suelen considerar la codeína como un sustituto. Las personas alcohólicas o con dependencia a sedantes también están predispuestas al abuso y a la dependencia a la codeína.

Enmascaramiento de signos de infección:

Como otros AINE, el diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Conducción y uso de máquinas:

Ocasionalmente, este fármaco puede provocar efectos en el sistema nervioso central tales como cansancio, somnolencia, mareos y, raramente, trastornos visuales; por lo tanto, en algunos individuos podría resultar afectada la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La combinación con alcohol podría potenciar estos efectos.

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto/prospecto internacional: 2013-PSB/GLC-0638-s de 11 de Noviembre de 2013.**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.**
- **Como otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), el diclofenaco también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINE desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda**
- **Úlcera activa, hemorragia o perforación gástricas o intestinales**
- **Insuficiencia hepática.**
- **Insuficiencia renal.**
- **Insuficiencia cardíaca grave**
- **Insuficiencia respiratoria.**
- **Crisis agudas de asma.**
- **Neumonía.**
- **Coma.**
- **Embarazo y lactancia**
- **Metabolismo ultrarrápido por CYP2D6**

Combaren está contraindicado en niños y adolescentes porque los datos disponibles al respecto son insuficientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Efectos gastrointestinales:

Uno de los componentes de la asociación farmacológica combaren es una formulación de diclofenaco de liberación inmediata. Dado que con esta forma farmacéutica puede aumentar la intolerancia gastrointestinal,

Acta No. 05 de 2014

Página 657 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en particular si se asocia con codeína, se requiere una estricta supervisión médica. El tratamiento con combaren no debe durar más de 2 semanas, que es el periodo máximo recomendado.

Con todos los AINE (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con el diclofenaco presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento.

Como con todos los AINE (incluido el diclofenaco) es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir el diclofenaco a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de aine y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos.

Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento.

Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Es necesario tener cautela en los pacientes sometidos a colecistectomía ya que la contracción del esfínter de ODDI puede ocasionar síntomas similares a los de un infarto de miocardio o una agudización de los síntomas de una pancreatitis existente.

Efectos cardiovasculares:

El tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular).

En general se desaconseja tratar con combaren a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatías isquémicas o arteriopatías periféricas) o hipertensión no controlada. Si el paciente necesita combaren y tiene una enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada o factores de riesgo cardiovascular importantes (p. Ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo), sólo deberá administrarse el tratamiento tras una evaluación meticulosa del caso.

Puesto que los riesgos cardiovasculares del diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, debe utilizarse la dosis mínima que sea eficaz durante el menor tiempo posible. Se indicará al paciente que acuda al médico si los síntomas persisten o no mejoran con la duración recomendada del tratamiento.

Asimismo, el paciente debe prestar atención a los signos y síntomas de un episodio aterotrombótico grave (p. Ej., dolor torácico, disnea, debilidad o alteración del habla), que puede producirse sin señales de aviso previas, y acudir al médico de inmediato en caso de advertir dichos signos o síntomas.

Efectos hemáticos:

Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, se recomienda vigilar regularmente el hemograma.

Como otros AINE, el diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos hemostáticos deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Efectos respiratorios (asma preexistente):

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (p.ej. Pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los aine como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Efectos hepatobiliares:

Es necesaria una supervisión médica estrecha al prescribir el diclofenaco a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse.

Al igual que sucede con otros aine, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco, está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía, o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con el diclofenaco. Este fármaco puede provocar hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Se recomienda precaución al utilizar el diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas:

Los AINE (incluido el diclofenaco) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración del diclofenaco inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos anteriormente al medicamento.

Efectos renales:

Dado que el tratamiento con aine, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar el diclofenaco en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

En las siguientes circunstancias, combaren sólo debe usarse tras un examen cuidadoso de los beneficios y riesgos:

- Dependencia a opiáceos,
- Trastornos de la consciencia,
- Afecciones asociadas con un aumento de la presión intracraneana,
- Coadministración de inhibidores de la MAO.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años):

Por razones médicas fundamentales, se requiere precaución en la población geriátrica. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz.

CYP2D6:

La codeína se transforma en morfina, su metabolito activo, por la vía de la enzima hepática CYP2D6. Las personas que tienen un metabolismo extenso o ultrarrápido corren mayor riesgo de sufrir los efectos tóxicos de los opiáceos, incluso con la posología habitual, ya que la codeína se





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

convierte en morfina con más rapidez, con lo cual la concentración sérica es mayor de la deseada. La prevalencia del metabolismo ultrarrápido varía en cada raza.

Los efectos tóxicos generales de los opiáceos son confusión, somnolencia, respiración superficial, miosis pupilar, náuseas, vómitos, estreñimiento y anorexia; en cuadros más graves pueden darse síntomas de depresión cardiorrespiratoria, que puede comportar riesgo vital y, de forma muy poco frecuente, ocasionar la muerte. En consecuencia, al empezar el tratamiento debe vigilarse la reacción de cada paciente al medicamento a fin de reconocer rápidamente una sobredosis relativa, en particular en los ancianos, en pacientes con disfunción renal y en aquellos con trastornos de la función respiratoria (por el peligro de edema pulmonar).

Interacciones con otros AINE:

Debe evitarse la coadministración del diclofenaco con otros aine sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados.

Dependencia:

Como sucede con todas las preparaciones a base de codeína, el uso de combaren® durante un periodo prolongado conlleva un riesgo de dependencia. También puede producirse tolerancia cruzada con otros opiáceos.

En caso de dependencia preexistente a opiáceos (incluso en pacientes en remisión) podría presentarse rápidamente una recaída. Los adictos a la heroína suelen considerar la codeína como un sustituto. Las personas alcohólicas o con dependencia a sedantes también están predispuestas al abuso y a la dependencia a la codeína.

Enmascaramiento de signos de infección:

Como otros AINE, el diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Conducción y uso de máquinas:

Ocasionalmente, este fármaco puede provocar efectos en el sistema nervioso central tales como cansancio, somnolencia, mareos y, raramente, trastornos visuales; por lo tanto, en algunos individuos podría





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

resultar afectada la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La combinación con alcohol podría potenciar estos efectos.

3.4.40. SEVORANE®

Expediente : 58816
Radicado : 2014004100
Fecha : 17/01/2013
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene sevoflurano 100 %

Forma farmacéutica: Solución para inhalación.

Indicaciones: Anestésico general.

Contraindicaciones: El sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con sensibilidad conocida a sevoflurano, o a otros agentes halogenados (p.ej.: historia de hepatotoxicidad, que usualmente incluye enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia relacionada transitoriamente a la anestesia con alguno de estos agentes) o con susceptibilidad genética sospechada o conocida a la hipertermia maligna. sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

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

- Modificación de Advertencias y Precauciones.
- Aprobación del inserto CCDS 02190812

Nuevas Advertencias y Precauciones:

El sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Acta No. 05 de 2014

Página 663 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las concentraciones de sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el sevoflurano deben ser utilizados. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con “torsades de pointes” (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

- Hipertermia maligna:

En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.





En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercadeo de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique, y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

- Hipercalemia perioperatoria:

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso simultáneo de succinilcolina se ha asociado con la mayoría pero no con todos estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes en mioglobulinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos ni síntomas de rigidez muscular, ni estado hipermetabólico; se recomienda la intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalemia y la arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

- General:

Durante el mantenimiento de la anestesia, aumentar la concentración del sevoflurano produce disminuciones en la presión sanguínea, dependientes de la dosis. La reducción excesiva en la presión sanguínea puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y en tales instancias puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada del sevoflurano.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como ocurre con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Debe evaluarse cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de la salida de los pacientes de la unidad de cuidado postanestesia.

Aunque la recuperación de la conciencia siguiente a la administración del sevoflurano ocurre generalmente en el lapso de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia, no se ha estudiado. Como ocurre con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración del sevoflurano.

- Reemplazo de absorbentes de CO₂ desecados:

Se han reportado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso del sevoflurano, en conjunción con el uso de un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Una elevación inusualmente retardada o declinación inesperada de la concentración inspirada de sevoflurano, comparada con los ajustes del vaporizador, puede estar asociada con un calentamiento excesivo del frasco del absorbente de CO₂.

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del sevoflurano y producción de productos de degradación al desecarse el absorbente de CO₂, tal como después de un amplio período de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de CO₂. Se observaron degradantes del sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de CO₂ desecados y máximas concentraciones de sevoflurano (8%) por períodos prolongados de tiempo (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contenían hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cuando un clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

- Deterioro renal:

Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dL), la seguridad de administración del sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

- Neurocirugía:

En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el sevoflurano debe ser administrado cautelosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

- Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

- Uso pediátrico:

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

- Interacciones del fármaco:

El sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de agentes, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

- Barbituratos:

La administración del sevoflurano es compatible con barbituratos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

- Benzodiacepinas y opioides:

Las benzodiacepinas y los opioides se espera que disminuyan la MAC del sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del sevoflurano es compatible con las benzodiacepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

- Inductores de CYP2E1:

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de floruro en plasma.

- Óxido nitroso:

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la MAC del sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nitroso. La MAC equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos.

- Agentes que producen bloqueo neuromuscular:

Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para suplementar la anestesia con alfetanil-N₂O, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con el pancuronio, vecuronio o atracurium.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronium, pancuronium y atracurium. En ausencia de directrices específicas: (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, tiene que reducirse probablemente la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, en comparación con la dosis usada durante la anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta a la estimulación del nervio.

- Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría B:

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 MAC no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por consiguiente, el sevoflurano debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y alumbramiento:

En un estudio clínico se demostró la seguridad del sevoflurano en madres e infantes al usar el sevoflurano para anestesia durante la operación cesárea. La seguridad del sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes:

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de sevoflurano y desechar la leche producida durante este período.

- Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Advertencias y Precauciones.**
- **Aprobación del inserto CCDS 02190812**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

El sevoflurano sólo debe ser administrado por personas entrenadas en la administración de anestesia general. Deben estar inmediatamente disponibles instalaciones para el mantenimiento de una vía aérea del paciente, ventilación artificial y suministro de oxígeno y resucitación circulatoria.

Las concentraciones de sevoflurano que se entregan de un vaporizador, deben ser conocidas con exactitud. Como los anestésicos volátiles se diferencian en sus propiedades físicas, sólo vaporizadores específicamente calibrados para el sevoflurano deben ser utilizados. La administración de la anestesia general debe individualizarse según la





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

respuesta del paciente. La hipotensión y la depresión respiratoria incrementan al ser más profunda la anestesia.

Se han recibido reportes aislados de prolongación de la onda QT, asociada muy raramente con “torsades de pointes” (en casos excepcionales, puede ser fatal). Debe tenerse precaución al administrar sevoflurano a pacientes susceptibles.

Fueron reportados casos aislados de arritmias ventriculares en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe tener precaución en la administración de anestesia general, incluyendo sevoflurano, a pacientes con enfermedades mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático.

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

- **Hipertermia maligna:**

En individuos susceptibles, los potentes agentes anestésicos por inhalación, incluyendo el sevoflurano, pueden provocar un estado hipermetabólico del músculo esquelético, llevando a una alta demanda de oxígeno y al síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. El síndrome clínico es denotado por hipercapnia y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer también durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

En estudios clínicos fue reportado un caso de hipertermia maligna. Adicionalmente, ha habido reportes postmercadeo de hipertermia maligna. Algunos de estos reportes han sido fatales.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye discontinuación de los agentes desencadenantes (por ejemplo sevoflurano), administración del dantroleno de sodio intravenoso y aplicación de una terapia de soporte. Dicha terapia incluye esfuerzos vigorosos para restaurar la temperatura corporal a la normalidad, soporte respiratorio y circulatorio según se indique, y el manejo de anomalías de fluido de electrolitos ácido-base. Puede aparecer más tarde insuficiencia renal y el flujo de orina debe ser vigilado y sostenido, si es posible.

- **Hipercalcemia perioperatoria:**

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con raros incrementos en los niveles de potasio en suero, que ha resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el período postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuromuscular, latente así como aparente, particularmente con distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables. El uso simultáneo de succinilcolina se ha asociado con la mayoría pero no con todos estos casos. Estos pacientes también experimentaron elevaciones significativas en los niveles de creatina quinasa en suero y, en algunos casos, cambios en la orina consistentes en mioglobinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró signos ni síntomas de rigidez muscular, ni estado hipermetabólico; se recomienda la intervención precoz y agresiva para tratar la hipercalcemia y la arritmia resistente, ya que es una evaluación subsiguiente de la enfermedad neuromuscular latente.

- **General:**

Durante el mantenimiento de la anestesia, aumentar la concentración del sevoflurano produce disminuciones en la presión sanguínea, dependientes de la dosis. La reducción excesiva en la presión sanguínea puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y en tales instancias puede ser corregida disminuyendo la concentración inspirada del sevoflurano.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Como ocurre con todos los anestésicos, es importante el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, para evitar la isquemia del miocardio en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

Debe evaluarse cuidadosamente la recuperación de la anestesia general antes de la salida de los pacientes de la unidad de cuidado postanestesia.

Aunque la recuperación de la conciencia siguiente a la administración del sevoflurano ocurre generalmente en el lapso de algunos minutos, el impacto sobre la función intelectual durante los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia, no se ha estudiado. Como ocurre con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración del sevoflurano.

- Reemplazo de absorbentes de CO₂ desecados:

Se han reportado casos raros de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso del sevoflurano, en conjunción con el uso de un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos que contienen hidróxido de potasio. Una elevación inusualmente retardada o declinación inesperada de la concentración inspirada de sevoflurano, comparada con los ajustes del vaporizador, puede estar asociada con un calentamiento excesivo del frasco del absorbente de CO₂.

Puede ocurrir una reacción exotérmica, degradación aumentada del sevoflurano y producción de productos de degradación al desecarse el absorbente de CO₂, tal como después de un amplio período de flujo de gas seco a través de los frascos del absorbente de CO₂. Se observaron degradantes del sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los Compuestos A, B, C y D) en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, que usaba absorbentes de CO₂ desecados y máximas concentraciones de sevoflurano (8%) por períodos prolongados de tiempo (≥ 2 horas). Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito respiratorio de la anestesia (usando absorbentes que contenían hidróxido de sodio) eran consistentes con niveles conocidos por causar leve irritación respiratoria. Se desconoce la relevancia clínica de los degradantes observados bajo este modelo experimental extremo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cuando un clínico sospecha que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración del sevoflurano. El indicador de color de la mayoría de absorbentes de CO₂ no cambia necesariamente como resultado de la desecación. Por consiguiente, la carencia de un cambio significativo de color no debe tomarse como una garantía de adecuada hidratación. Los absorbentes de CO₂ deben ser reemplazados rutinariamente, independientemente del estado del indicador de color.

- **Deterioro renal:**

Debido al pequeño número de pacientes estudiados con insuficiencia renal (creatinina basal en suero mayor de 1,5 mg/dL), la seguridad de administración del sevoflurano en este grupo no se ha establecido completamente aún. Por consiguiente, debe usarse el sevoflurano con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

- **Neurocirugía:**

En pacientes en riesgo por elevaciones de la ICP, el sevoflurano debe ser administrado cautelosamente en conjunción con maniobras para reducir la ICP, tales como hiperventilación.

- **Convulsiones**

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

- **Uso pediátrico:**

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

- **Interacciones del fármaco:**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo al ser administrado simultáneamente con una amplia variedad de agentes, encontrados usualmente en situaciones quirúrgicas, tales como agentes para el sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes del músculo esquelético, agentes anti-infecciosos incluyendo los aminoglucósidos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y fármacos cardiovasculares, incluyendo la epinefrina.

- **Barbituratos:**

La administración del sevoflurano es compatible con barbituratos como los usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

- **Benzodiacepinas y opioides:**

Las benzodiacepinas y los opioides se espera que disminuyan la MAC del sevoflurano, de la misma forma que lo hacen otros anestésicos por inhalación. La administración del sevoflurano es compatible con las benzodiacepinas y los opioides usados muy comúnmente en la práctica quirúrgica.

- **Inductores de CYP2E1:**

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de fluoruro en plasma.

- **Óxido nitroso:**

Como con otros anestésicos halogenados volátiles, la MAC del sevoflurano disminuye al ser administrado en combinación con óxido nitroso. La MAC equivalente disminuye aproximadamente el 50% en adultos y aproximadamente el 25% en pacientes pediátricos.

- **Agentes que producen bloqueo neuromuscular:**

Como ocurre con otros anestésicos administrados por inhalación, el sevoflurano afecta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular con los relajantes no despolarizantes del músculo. Cuando se usan para





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

suplementar la anestesia con alfetanyl-N₂O, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con el pancuronio, vecuronio o atracurium.

Los ajustes de la dosis de estos relajantes musculares, al ser administrados con sevoflurano, son similares a los requeridos con el isoflurano. No se ha estudiado el efecto del sevoflurano sobre la succinilcolina ni la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante.

La reducción de la dosis de los agentes que producen bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia, puede resultar en aparición retardada de las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal o inadecuada relajación muscular, debido a que se observa potenciación de los agentes que producen bloqueo neuromuscular, unos pocos minutos después de comenzar la administración del sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado las interacciones con el vecuronio, pancuronio y atracurium. En ausencia de directrices específicas: (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes y (2) durante el mantenimiento de la anestesia, tiene que reducirse probablemente la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes, en comparación con la dosis usada durante la anestesia con N₂O/opioide. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares debe estar guiada por la respuesta a la estimulación del nervio.

- Embarazo y lactancia:

Embarazo categoría B:

Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 MAC no han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad ni de lesión al feto, ocasionados por el sevoflurano. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por consiguiente, el sevoflurano debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y alumbramiento:

En un estudio clínico se demostró la seguridad del sevoflurano en madres e infantes al usar el sevoflurano para anestesia durante la operación

Acta No. 05 de 2014

Página 676 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cesárea. La seguridad del sevoflurano en el trabajo de parto y el alumbramiento no ha sido demostrada.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres lactantes:

Se desconoce si el sevoflurano o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deberían ser aconsejadas para suspender la lactancia materna durante 48 horas tras la administración de sevoflurano y desechar la leche producida durante este período.

- **Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:**

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general

**3.4.41. VIAGRA® 50 mg TABLETA RECUBIERTA
VIAGRA® 100 mg TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 225487/227589
Radicado : 2014005295
Fecha : 21/01/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 70.923 mg de sildenafil citrato equivalente a sildenafil 50 mg

Cada tableta recubierta contiene 141.846 mg de sildenafil citrato equivalente a sildenafil 100 mg

Acta No. 05 de 2014

Página 677 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica. Esta leyenda debe aparecer en etiquetas y empaques del producto.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. No administrar concomitantemente con nitratos. Administrar con cautela a pacientes con desordenes de coagulación, úlceras pépticas activas o enfermedad ocular hereditaria.

Precauciones: Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

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

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Aprobación de la Información para prescribir versión 12.0 de 24 de Octubre de 2013.

Así mismo presenta respuesta al concepto emitido en el Acta No. 48 de 2013, numeral 3.6.4. (Llamado a revisión de oficio) esto con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la tableta y pacientes que reciben nitratos.

Nuevas Advertencias y Precacuciones: Pacientes con predisposición al priapismo, desordenes de coagulación, úlceras pépticas activas, enfermedad ocular hereditaria, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa. Se ha informado de eventos cardiovasculares serios en asociación temporal con el uso de sildenafil y de riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. En caso de una

Acta No. 05 de 2014

Página 678 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

erección que perdure por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. En caso de disminución repentina o pérdida de la audición, suspender el medicamento y buscar atención médica de inmediato.

Administrar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene. Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.11.3., y reenviar la documentación para su evaluación.

3.4.42. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 2014006434
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Novo - Nordisk A/S Medical System

Composición: Cada 1mL de solución inyectable contiene insulina aspartato (origen ADN recombinante, *Saccharomyces cerevisiae*) una unidad de insulina asparto corresponde a 6 nmol, equivalente a 0,035 mg de sal libre de insulina asparto anhidro 0,03500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Hipoglucemia. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de contraindicaciones del producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia:

Acta No. 05 de 2014

Página 679 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias Especiales y Precauciones para el uso:

Dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Hipoglucemia. Las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de Novorapid® de manera individual. El tratamiento con Novorapid® puede considerarse durante el embarazo. Lactancia. La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilicen maquinaria pesada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, así:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias Especiales y Precauciones para el uso:

Dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Hipoglucemia. Las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de Novorapid® de manera

Acta No. 05 de 2014

Página 680 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

individual. El tratamiento con Novorapid® puede considerarse durante el embarazo. Lactancia. La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilicen maquinaria pesada.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. SILDENAFILO, TADALAFILO, VARDENAFILO

Radicado : 14017761

Fecha : 27/02/2014

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el producto de la referencia.

Lo anterior, teniendo en cuenta que la Agencia de los Estados Unidos FDA, realizó un comunicado en Noviembre de 2007, donde notifica que ha recibido informes de casos de disminución o pérdida repentina y de la audición después del uso de inhibidores de la PDE5 como: Viagra, Levitra y Cialis (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) para el tratamiento de la disfunción eréctil. En algunos casos, la pérdida repentina de la audición fue acompañada por tinnitus y vértigo.

Según el comunicado, la información se limita a los casos notificados después de la comercialización, lo que hace que sea difícil determinar si estos informes están directamente relacionados con el uso de alguno de estos medicamentos, una condición médica subyacente, u otros factores de riesgo para la pérdida de audición. Sin embargo, al realizar la revisión de la información en los ensayos clínicos, se encontró que la pérdida súbita de la audición también se informó en algunos pacientes que consumían alguno de estos medicamentos.

Así, en respuesta a una petición emitida por parte de la FDA, los fabricantes de Viagra, Levitra y Cialis han realizado cambios en el etiquetado de estos productos para hacer frente al riesgo potencial de pérdida repentina de la audición y guiar a los pacientes sobre las medidas que deben tomar en caso de que experimenten problemas repentinos con su audición. El etiquetado

Acta No. 05 de 2014

Página 681 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aprobado por parte de la entidad regulatoria para el Viagra, Levitra y Cialis incluye nueva información de seguridad en las secciones de precauciones y Reacciones adversas.

Por tal motivo, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, incluir dentro de las contraindicaciones y advertencias del Registro Sanitario en el material de empaque para todos los medicamentos en sus diferentes presentaciones y concentración que contengan los principios activos Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil:

- Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.
- Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la Visión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan como principio activo Tadalafil o Vardenafil para que se incluyan en las Precauciones y Advertencias y en el material de empaque lo siguiente:

- Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.
- Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la Visión.

3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. CYCLOGEST® 400 mg

Expediente : 20052699

Radicado : 2012102908/2013145813

Fecha : 2013/12/26

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

Composición: Cada supositorio contiene 400 mg de progesterona

Acta No. 05 de 2014

Página 682 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Supositorio vaginal o rectal

Indicaciones: Tratamiento del Síndrome Pre-Menstrual (incluyendo tensión pre-menstrual, depresión, dolor de cabeza, aumento de peso y distensión), depresión Post-natal, tratamiento del aborto habitual. Tratamiento de amenaza de aborto. Apoyo de la fase lútea para las mujeres que experimentan infertilidad y que estén IVF.

Contraindicaciones: Hemorragias vaginales no diagnosticadas.

Advertencias y Precauciones: Uso rectal sí se usan métodos anticonceptivos de barrera o existe una infección vaginal o cistitis recurrente o se ha dado a luz recientemente. Uso vaginal si existe colitis o incontinencia fecal. Manejo y Uso de Máquinas: No se ha reportado que Cyclogest tenga algún efecto en la habilidad de conducir o de operar herramientas o máquinas. Embarazo y Lactancia: No hay evidencia disponible de efectos adversos.

Puesto que la progesterona es procesada por el hígado, el paciente debe informar a su médico o farmacéutico acerca de cualquier problema hepático y si los análisis de sangre de la función del hígado no han retornado a valores normales.

Dosificación y Grupo Etario: Por prescripción médica.

Vía de administración: Vaginal o rectal.

Interacciones: Ninguna conocida.

Efectos Adversos: La menstruación puede ocurrir antes de lo esperado o, más raramente, puede retardarse. Puede ocurrir dolor, diarrea y flatulencia con la administración rectal.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

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 recurso de reposición interpuesto contra la resolución 2013025679 del 29 agosto de 2013, mediante la cual se negó la Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica “Supositorio Vaginal o Rectal” en la nueva concentración de 400 mg y los

Acta No. 05 de 2014

Página 683 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Estudios farmacocinéticos, para el producto Cyclogest 400 mg, con base en el concepto emitido por Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 36 del 16, 17, 18, de julio de 2013 numeral 3.1.5.1.; teniendo en cuenta los argumentos expuestos por el interesado mediante radicado No. 2013145813 del 10/12/2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia y los estudios farmacocinéticos como evidencia del sistema de absorción, con la siguiente información:

Composición: Cada supositorio contiene 400 mg de progesterona.

Forma farmacéutica: Supositorio vaginal o rectal.

Indicaciones: Todas las insuficiencias de progesterona en particular síndrome premenstrual, irregularidades menstruales por problemas de ovulación, mastopatías benignas, mastodinias, esterilidad de causa hormonal por alteraciones en la ovulación, premenopausia y menopausia. Amenaza de aborto habitual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación. Hemorragia genital sin diagnóstico, porfiria, osteoesclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

Precauciones y Advertencias: Uso rectal sí se usan métodos anticonceptivos de barrera o existe una infección vaginal o cistitis recurrente o se ha dado a luz recientemente. Uso vaginal si existe colitis o incontinencia fecal.

Manejo y Uso de Máquinas: No se ha reportado que Cyclogest® tenga algún efecto en la habilidad de conducir o de operar herramientas o máquinas.

Embarazo y Lactancia: No hay evidencia disponible de efectos adversos. Puesto que la progesterona es procesada por el hígado, el paciente debe informar a su médico o farmacéutico acerca de cualquier problema





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hepático y si los análisis de sangre de la función del hígado no han retornado a valores normales.

Dosificación y Grupo Etario: Por prescripción médica.

Vía de administración: Vaginal o rectal.

Efectos Adversos: La menstruación puede ocurrir antes de lo esperado o, más raramente, puede retardarse. Puede ocurrir dolor, diarrea y flatulencia con la administración rectal.

Condición de venta: Bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.3.5.0.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.

3.10. DERECHOS DE PETICIÓN

3.10.1. ETERSA® 100, ETERSA® 70 y 50 mg

Expediente : 20072361 / 20073187

Radicado : 14020817

Fecha : 05/03/2014

Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, indicar si en su concepto los documentos presentados por el interesado en los radicados 2014006557 del 24/01/2014 y 2014017230 del 18/02/2014, son los idóneos y suficientes para dar cumplimiento a los requisitos de demostración de bioequivalencia para los productos de la referencia, teniendo en cuenta el perfil del principio activo dasatinib, las consideraciones clínicas expuestas en el presente radicado, la normatividad vigente aplicable y los lineamientos internacionales de referencia.

Acta No. 05 de 2014

Página 685 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada por el interesado e informa que la evaluación de todos los trámites que se radican a esta Sala se manejan de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente y los criterios establecidos por la misma para este tipo de productos.

3.10.2. BRENTUXIMAB®

Radicado : 14019960
Fecha : 04/03/2014
Interesado : Takeda S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles del producto Adcetris con principio activo brentuximab, el cual se incluyó en Normas Farmacológicas mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.7.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no cumple con las condiciones para ser declarado Medicamento Vital No Disponible, por cuanto no es un agente de elección para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma Anaplásico de células grandes (LACG) y para el cual existen alternativas disponibles en el mercado.

3.10.3. DAPAGLIFOZINA

Radicado : 14015731
Fecha : 24/02/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar cuáles fueron las razones y sustentos científicos para declarar mediante Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.1.1., el principio activo dapaglifozina como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, dado que existen diversas referencias bibliográficas, debidamente publicadas, que comprenden desde el comportamiento

Acta No. 05 de 2014

Página 686 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

farmacológico hasta los estudios de eficacia clínica de Fase III en distintos estadíos y situaciones y posibilidades de tratamiento asociadas a la diabetes, incluso reviews y meta-análisis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que el principio activo de la referencia se declaró como nueva entidad química dado que el titular de la molécula demostró esfuerzo considerable en el desarrollo de la misma y en el momento en el que se conceptuó sobre la evaluación farmacológica, el principio activo Dapaglifozina no había sido incluido en Normas Farmacológicas, esto es independiente del hecho de que se haya allegado información ya publicada, dado que la protección que se otorga a la luz del Decreto 2085 de 2002 es sobre los datos de prueba que originan dichas publicaciones.

3.10.4. MEDICAMENTO DE ESTRECHO MARGEN TERAPEUTICO

Radicado : 14019258
Fecha : 03/03/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informar si existe un documento oficial en Colombia en el que se defina el significado de medicamento de estrecho margen terapéutico, cuál debe ser el manejo de los pacientes en tratamiento con un medicamento de este tipo, por qué razón no debe cambiarse el producto ni el fabricante una vez se inicia tratamiento, qué criterios se tienen en cuenta para definir el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico y cuál es la periodicidad de su publicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que en la Resolución 1400 de 2001, donde se establecen los requisitos para la presentación de los estudios de biodisponibilidad y/o Bioequivalencia, se definen los medicamentos de estrecho margen terapéutico, estrecho margen de seguridad o estrecha ventana terapéutica, como “el cociente entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima eficaz es menor de 2.0”.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En cuanto al manejo de los pacientes en tratamiento con un medicamento de estrecho margen terapéutico, la Sala considera que el tratamiento depende de factores relacionados con las características personales del paciente, su situación clínica y el medicamento prescrito. Sin embargo, no se recomienda que se cambie de producto una vez iniciado el tratamiento dado que se trata de medicamentos en los que es muy probable una variabilidad en la respuesta clínica que podría conducir a fallo terapéutico o toxicidad. Por lo tanto, en caso de ser necesario un cambio de producto se requiere de un monitoreo estricto en la misma forma como cuando se inició el tratamiento.

Por último se informa que no hay una periodicidad establecida para la actualización del Listado de Medicamentos de Estrecho Margen terapéutico lo actualiza ésta Sala cada vez que se considere necesario de acuerdo al estado del arte.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. De acuerdo con lo establecido en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995 y el artículo 9 de la Resolución 1400 de 2001, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, precisa el listado inicial de medicamentos para los cuales deben presentarse estudios de bioequivalencia así como los respectivos comparadores.

Adicionalmente, la Sala aclara que las formas farmacéuticas y los grupos de fármacos mencionados en el Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13. deberán seguir presentando los correspondientes estudios farmacocinéticos.

Listado de moléculas con riesgo sanitario, para exigencia de estudios de Bioequivalencia

	IFA (Ingrediente farmacéutico activo)	Producto comparador de referencia			
		Nombre comercial	Concentración	Forma Farmacéutica	Laboratorio fabricante
1	Ácido valproico	VALCOTE ER	500 mg	Tabletas de liberación sostenida	ABBOTT PHARMACEUTICALS PR LTD PUERTO RICO
		VALCOTE ER	250 mg	Tabletas de	

Acta No. 05 de 2014

Página 688 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

				liberación sostenida	
		VALCOTE	500 mg	Tableta recubierta	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA
		VALCOTE	125 mg	Cápsulas de liberación retardada	ABBOTT LABORATORIES EEUU
		VALCOTE	250 mg	Tableta de liberación retardada	ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA
		DEPAKENE	250 mg	Cápsula blanda	
2	Carbamazepina	TEGRETOL RETARD	400 mg	Tabletas de liberación sostenida	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. BRASIL, NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. DE C.V. MEXICO
		TEGRETOL RETARD	200 mg	Tabletas de liberación retardada	NOVARTIS FARMA S.P.A ITALIA, NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. SUIZA, NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. BRASIL
3	Ciclosporina	SANDIMMUN NEORAL	25 mg	Cápsula blanda con micro emulsión	R.P. SCHERER GMBH CO KG ALEMANIA
		SANDIMMUN NEORAL	50 mg	Cápsulas	R.P. SCHERER GMBH & CO KG, ALEMANIA, NOVARTIS PHARMA GMBH ALEMANIA
		SANDIMMUN NEORAL	100 mg	Cápsula blanda	RP SCHERER GMBH ALEMANIA
4	Fenitoína sódica	EPAMIN	100 mg	Cápsula dura	PFIZER S.A. DE C.V. DE MEXICO
5	Verapamilo	ISOPTIN SR	240 mg	Tableta de liberación sostenida	ABBOTT GMBH & CO KG ALEMANIA, ABBOTT BRASIL LTDA.
		ISOPTIN SR	120 mg	Tableta de liberación sostenida	ABBOTT LABORATORIOS BRASIL LTDA.
		ISOPTIN	80 mg	Tableta recubierta	
		ISOPTIN	120 mg	Tableta recubierta	ABBOTT GMBH & CO KG ALEMANIA.
6	Carbonato de litio	ESKALIT SR	450 mg	Tableta de liberación retardada	HAUPT PHARMA WULFING GMBH. ALEMANIA
		THERALITE	300 mg	Tableta	SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A. CALI-VALLE
7	Warfarina	COUMADIN	5 mg	Tableta	BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS PHARMA LTD. PUERTO RICO
		COUMADIN	2,5 mg	Tableta	
8	Metildigoxina	LANITOP	0,1 mg	Tableta	ALTEA FARMACEUTICA S.A. BOGOTA
9	Oxcarbazepina	TRILEPTAL	300 mg	Tableta	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G. SUIZA, NOVARTIS PHARMA S.P.A ITALIA
		TRILEPTAL	600 mg	Tableta	
10	Metotrexato	METOTREXATO	2,5 mg	Tabletas	EBEWE PHARMA GES.M.B.H AUSTRIA
11	Tamoxifeno	NOLVADEX-D	20 mg	Tabletas	ASTRAZENECA LIMITED REINO UNIDO

Acta No. 05 de 2014

Página 689 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

12	Tacrolimus	PROGRAF	5 mg	Cápsulas	JANSSEN CILAG S.A. IRLANDA
		PROGRAF	1 mg	Cápsulas	
		PROGRAF XL	0.5 mg	Cápsulas de liberación prolongada	
		PROGRAF XL	1 mg	Cápsulas de liberación prolongada	
		PROGRAF XL	5 mg	Cápsulas de liberación prolongada	
		PROGRAF XL	3 mg	Cápsulas de liberación prolongada	
13	Micofenolato de mofetilo	CELLCEPT	250 mg	Cápsulas	ROCHE S.P.A SEGRATE ITALIA
		CELLCEPT	500 mg	Tabletas	
14	Azatioprina	IMURAN	50 mg	Tabletas	EXCELLA ALEMANIA
15	Levotiroxina	EUTIROX	200 mcg	Tabletas	MERCK KGAA ALEMANIA
		EUTIROX	175 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	150 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	137 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	125 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	112 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	100 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	88 mcg	Tabletas	
		EUTIROX	75 mcg	Tabletas	MERCK S.A. DE C.V. MÉXICO
		EUTIROX	50 mcg	Tabletas	MERCK KGAA ALEMANIA
		EUTIROX	25 mcg	Tabletas	

3.11.2. En atención al concepto emitido en Acta conjunta No. 01 de 2014, numeral 3.1., de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas de la Comisión Revisora, en el cual se ratificaron los conceptos emitidos en las Actas conjuntas 02 y 03 de 2012, en el sentido de reiterar que todos los productos de soporte nutricional destinados a ser administrados por vía enteral, incluyendo los destinados a pacientes con patologías específicas se clasifican como alimentos, es preciso indicar que los titulares de registros sanitarios de los productos mencionados, que hoy se encuentran en el grupo de medicamentos, deberán en el plazo máximo de dos (2) meses contado a partir de la fecha de publicación de la presente Acta, radicar ante el Instituto la solicitud de modificación al registro sanitario consistente en reclasificar el producto al grupo de alimentos, adjuntando la información que para el efecto la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas determinó en el Acta Sesión extraordinaria del 28 de Marzo de 2014, con el fin de dar continuidad y poder culminar los llamados a revisión de oficio que hoy se encuentran en trámite, so pena de la cancelación de los Registros Sanitarios.

Acta No. 05 de 2014

Página 690 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.11.3. THOMAPYRIN®

Radicado : 13110823
Fecha : 20/12/2013
Interesado : Boehringer Ingelheim

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de los estudios allegados como soporte a los siguientes Claims:

Claims resaltando propiedades de Eficacia

- Triple acción, Rápido alivio para todo tipo de dolor (analgésico, antimigrañoso y antipirético)
- Potente fórmula para atacar todo tipo de dolor
- La triple acción que necesitas es una sola tableta
- La triple combinación para atacar rápidamente todo tipo de dolor
- Toma Thomapyrin triple acción para todo tipo de dolor

Claims resaltando propiedades de potencia

- Dolor? Toma Thomopyrin, 15 minutos y listo

Dolor? Toma Thomapyrin, que actúa más rápido que otros analgésicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los Claims solicitados presentan inexactitudes dado que incluye expresiones tales como “potente”, “todo tipo de dolor”, “triple acción” por cuanto no tienen soporte en los estudios presentados.

3.11.4. NPLATE® 500 µg

Expediente : 20036108
Radicado : 2013058200
Fecha : 2013/05/30

Acta No. 05 de 2014

Página 691 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Composición: Cada vial contiene romiplostim 625 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo corticosteroides, inmunoglobulinas). Se puede considerar la utilización de Nplate como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la ampliación de la vida útil a 60 meses del producto Nplate®500 µg, por cuanto este producto cuenta con un principio activo de origen Biológico (Romiplostim), teniendo en cuenta las características del producto se requiere saber si es conveniente una ampliación de vida útil de este tiempo.

Además, solicitamos conceptuar sobre el uso de fabricantes diferentes para el principio activo, si estaría permitido para este producto, pues evidenciamos en los datos tabulados del estudio que el principio activo es elaborado en plantas diferentes.

Adjuntamos datos tabulados que incluyen los lotes sometidos a estabilidad y los respectivos fabricantes del producto y del principio activo, y datos tabulados de los resultados del estudio de estabilidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la ampliación de la vida útil a 60 meses y la adición de fabricantes para el principio activo del producto de la referencia.

3.11.5. NPLATE® 250 µg

Acta No. 05 de 2014

Página 692 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20027769
Radicado : 2013058201
Fecha : 2013/05/30
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada vial contiene romiplostim 375 µg equivalente a 250 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de e. coli.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la ampliación de la vida útil a 60 meses del producto Nplate®250 µg, por cuanto este producto cuenta con un principio activo de origen Biológico (Romiplostim), teniendo en cuenta las características del producto se requiere saber si es conveniente una ampliación de vida útil de este tiempo.

Además, solicitamos conceptuar sobre el uso de fabricantes diferentes para el principio activo, si estaría permitido para este producto, pues evidenciamos en los datos tabulados del estudio que el principio activo es elaborado en plantas diferentes.

Adjuntamos datos tabulados que incluyen los lotes sometidos a estabilidad y los respectivos fabricantes del producto y del principio activo, y datos tabulados de los resultados del estudio de estabilidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda la ampliación de la vida útil a 60 meses y la adición de fabricantes para el principio activo del producto de la referencia.

Acta No. 05 de 2014

Página 693 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.11.6. PRELONEX®

Expediente : 20063307
Radicado : 2013066180
Fecha : 2013/12/03
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Moxifloxacin 0.5 %

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el uso como excipiente del trimetoprim en una concentración de 0.05 mg por mL en el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el titular del producto de la referencia debe justificar la presencia del Trimetoprim como excipiente dentro del producto.

3.11.7. LEVIPIL® 500

Radicado : 14001536
Fecha : 09/01/2014
Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, que se tenga en cuenta la siguiente consulta de acuerdo a los términos presentados a continuación:

1. Mediante Radicado No. 2010065632 del 10 de noviembre de 2010, se solicito Registro sanitario y aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia – Levepil 500 (leviteracetam 500 mg tabletas).
2. La información presentada con dicha solicitud, correspondía a estudios de biodisponibilidad para la concentración de Leviteracetam 1000 mg.
3. La Comisión revisora en Acta No. 7 de 2011, numeral 3.2.32. Solicito:

Acta No. 05 de 2014

Página 694 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos con la concentración de 1000 mg. Adicionalmente el interesado debe certificar que el producto con el que se hicieron los estudios in vivo (biodisponibilidad) corresponde al que será comercializado en Colombia.

4. Mediante Radicado No. 11033667 del 12 de Abril de 2011, se presentó la respuesta con los correspondientes perfiles de disolución para la concentración de 500 mg.

5. En Acta No. 32 de 2011, numeral 3.2.4., la Comisión Revisora emitió el siguiente concepto: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

Teniendo en cuenta los estudios de Biodisponibilidad del principio activo Leviteracetam 1000 mg, que se presentaron inicialmente, se solicita ratificar su aprobación; por cuanto se va a presentar a Registro Sanitario dicha concentración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 32 de 2011, numeral 3.2.4., en el sentido de recomendar aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto Levipil® para la concentración de 1000 mg como evidencia del sistema de absorción.

3.11.8. M.S.T. CONTINUOS 10 mg

Radicado : 14002123

Fecha : 10/01/2014

Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, confirmar el número de Norma

Acta No. 05 de 2014

Página 695 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Farmacológica asignado al producto de la referencia, teniendo en cuenta los siguientes antecedentes:

1. Mediante Resolución No. 004888 de 19 de Mayo de 1995, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA M-000923 para el producto MST Continuos 10 mg, en la modalidad de Importar y Vender, con la siguiente información:

Forma Farmacéutica: Tableta

Principio Activo: Sulfato de Morfina 10 mg por tableta.

Indicaciones: Analgésico, Narcótico.

Contraindicaciones y Advertencias: Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, no debe administrarse con inhibidores de la MAO, debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos renales o hepáticos o con deficiencia adrenocortical y shock.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

2. Que de acuerdo al expediente 51748 radicado en el año 1994 por el respectivo Titular y que reposa en los archivos del INVIMA, la expresión Continuos se relaciona con la Forma Farmacéutica Tabletas de liberación prolongada. Se Adjunta hoja de especificaciones del producto.

3. Que una vez revisado el listado de Normas Farmacológicas emitido por el INVIMA en su versión más reciente (2006), no se ha encontrado el producto con principio activo sulfato de morfina en la concentración de 10 mg y forma farmacéutica tableta y/o tableta de liberación prolongada. En la Norma Farmacológica 19.2.0.0.N10, se encuentran únicamente los siguientes productos:

19. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO

19.1 ANALEPTICOS

Esta Norma queda ventajosamente sustituida

19.2 ANALGESICOS NARCOTICOS

19.2.0.0.N10 Se aceptan:
(...)





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

5573	N02AA01	MORFINA SULFATO	CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100mg
	N02AA01	MORFINA SULFATO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100mg
	N02AA01	MORFINA SULFATO	CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	60mg
	N02AA01	MORFINA SULFATO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	60mg
5575	N02AA01	MORFINA SULFATO	CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	30mg
	N02AA01	MORFINA SULFATO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	30mg
5574	N02AA01	MORFINA SULFATO	CÁPSULA CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	10mg

4. Que una vez revisadas las Actas de Comisión Revisora emitidas previamente a la concesión del Registro Sanitario referenciado, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Instituto, no se ha encontrado evidencia de la aprobación del producto mencionado ni de ningún otro producto con principio activo sulfato de Morfina, en la concentración y forma farmacéutica descrita.

De acuerdo a lo anterior, se solicita aclarar mediante qué Acta y numeral fue incluido el producto Sulfato de Morfina Tabletas y/o tableta de liberación prolongada de 10 mg en el listado de Normas Farmacológicas y cuál fue el número de Norma asignado. Así mismo, se solicita indicar si adicionalmente a los productos referenciados en el listado de Normas Farmacológicas de 2006, la Honorable Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ha aprobado otros medicamentos con principio activo Sulfato de Morfina en concentración de 10 mg en cualquier otra forma farmacéutica (tableta de liberación inmediata, cápsula de liberación inmediata, cápsula de liberación prolongada, inyectable, etc).

Lo anterior, considerando que, de acuerdo a la normatividad vigente, los productos que se encuentren incluidos en normas farmacológicas no deben surtir el trámite de Evaluación Farmacológica, y se procede directamente a la solicitud de evaluación farmacéutica y legal para la obtención del Registro Sanitario, siempre y cuando se cumplan los presupuestos de formas farmacéuticas convencionales y/o principios activos que no requieran estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, y por ende se hace necesario determinar si un producto con el mismo principio activo, misma concentración y forma farmacéutica debe surtir o no el trámite de Evaluación Farmacológica.

Acta No. 05 de 2014

Página 697 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la evidencia de la eficacia del sistema programado para su producto a la concentración solicitada, la cual no se encuentra incluidas en Normas Farmacológicas.

3.11.9. CELECOXIB

Radicado : 14005537
Fecha : 23/01/2014
Interesado : Aristizábal & Jiménez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la viabilidad de aprobar la presentación para el dolor agudo (Dosis de carga de Celecoxib 400 mg y dosis de mantenimiento de Celecoxib 200 mg) teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

1. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aceptó el producto Celecoxib 200 mg mediante Acta No. 06, numeral 2.1.4., del 24 de febrero de 1999. Este producto fue incluido en la norma farmacológica No. 5.2.0.ON10 y aprobado con las indicaciones de analgésico y antiinflamatorio, las cuales siguen siendo las indicaciones de este producto actualmente.

2. Es importante informar que la dosificación para dolor agudo como parte de la información para prescribir se encuentra aprobada por su despacho, siendo la última información para prescribir la aprobada mediante Acta No. 27 del 20 de Mayo de 2013, numeral 3.14.9., en la cual la dosificación aparece expresada así:

“Tratamiento del dolor agudo: La dosis inicial recomendada es 400 mg, seguida de una dosis adicional de 200 mg, en caso necesario el primer día. En los días subsiguientes, la dosis recomendada es de 200 mg dos veces al día, según sea necesario.”

De esta manera solicita conceptuar acerca de:

Acta No. 05 de 2014

Página 698 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1

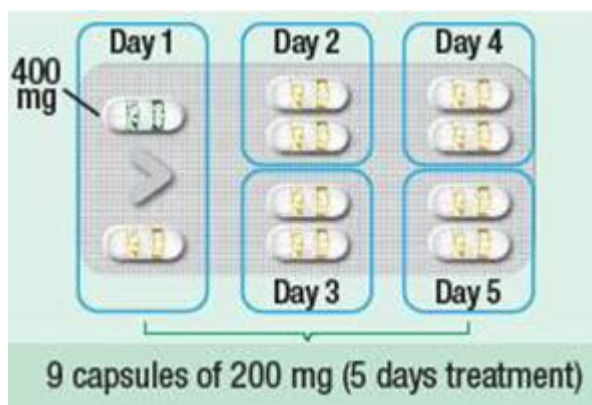


SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

1. Se considera viable aprobar la presentación para Dolor Agudo (Dosis de carga de Celecoxib 400 mg y dosis de mantenimiento de Celecoxib 200 mg). Esta presentación incluye: Una cápsula de Celecoxib 400 mg y 9 cápsulas de Celecoxib 200 mg. Para mejor referencia anexo fotografía de la presentación propuesta.



2. Para esto sería necesario obtener registro sanitario de Celecoxib 400 mg puesto que no está incluido en normas farmacológicas de Colombia?

Lo anterior teniendo en cuenta que el único interés es incluir Celecoxib 400 mg (dosis de carga) como parte de una presentación con Celecoxib 200 mg para el tratamiento del dolor agudo y en ningún momento se pretende comercializar Celecoxib 400 mg como una presentación independiente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no considera pertinente la presentación propuesta para el producto de la referencia, con dos concentraciones diferentes, por cuanto en los pocos casos en que puede ser necesaria una dosis de carga, ésta puede ser suplida con la presentación que actualmente se encuentra autorizada.

3.11.10. DISLEP® 25 mg/ mL SOLUCIÓN ORAL

Radicado : 14015248
Expediente : 19943496
Fecha : 21/02/2014

Acta No. 05 de 2014

Página 699 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Biotoscana S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas del producto de la referencia de acuerdo a las Actas No. 41 de 2003, numeral 3.2.6 y Acta No. 10 de 2004.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluye en la Norma Farmacológica 8.1.4.0.N10 el principio activo levosulpiride 25 mg/ mL solución oral.

3.11.11. LYXUMIA®

Radicado : 13102851
Expediente : 20057402/20062406
Fecha : 29/11/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013 numeral 3.11.1., en el sentido de:

- Indicar que se ha desistido de la presentación de inicio de tratamiento (la cual incluía las dos concentraciones aprobadas de ese producto)
- Con relación al punto relacionado con seguridad y eficacia, por favor encuentren acompañado este memorial, la comunicación de repuesta que da el corporativo de Sanofi, la cual se aclara por si misma y adicionalmente se anexa:

- ✓ Resumen del Estudio califico EFC11319
- ✓ PSUR de lisixenatide del período de enero 2013 a julio 2013
- ✓ Risk Management de lisixenatide

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la nueva presentación para el producto de la referencia y del Informe de seguridad del 2013 para el mismo.

Acta No. 05 de 2014

Página 700 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. CARBAMAZEPINA 200 mg TABLETAS

Expediente: 44056

Interesado: Memphis Products S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.2.12., en el sentido de corregir el nombre del Fabricante para el producto de la referencia, siendo lo correcto Colompack y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.2. EQUILUMEN®

Radicado : 13100711

Expediente : 20039758

Fecha : 25/11/2013

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada gramo del polvo de levenin contiene: NLT 1.2×10^8 CFU de *Lactobacillus acidophilus*, (*L. gasseri*), NLT 3.0×10^7 CFU de *Bifidobacterium infantis* y NLT 4.5×10^7 CFU de *Enterococcus faecium*.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.12.31., en el sentido de aclarar que la composición para el producto de la referencia es Cápsula de Equilumen (linex) que contiene 280 mg de polvo lebenin lo cual contiene no menos de 3.36×10^7 células viables de bacterias lácticas antibiótico-resistentes. Con estas 3.36×10^7 células viables de bacterias lácticas antibiótico-resistentes corresponden a lo siguiente:

- Polvo *Lactobacilos Acidophilus* (*L. gasseri*) = No menos de 1.26×10^7 células viables
- Polvo *Bifidobacterium Infantis* = No menos de 8.40×10^6 células viables

Acta No. 05 de 2014

Página 701 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

- Polvo *Enterococcus faecium* = No menos de 1.26×10^7 células viables

Adicionalmente el interesado adjunta cuadro donde realiza una comparación del contenido de bacterias en el API por miligramo y por gramo, y su contenido en 1 cápsula de Equilumen:

Declared composition of active pharmaceutical excipient Lebenin power	Content in API Lebenin powder / mg	Content in API Lebenin powder / g	Content of Lebenin powder in 1 Linex capsule containing 280 mg of Lebenin powder
Viable cell of antibiotic-resistant lactic acid bacteria	NLT 1.2×10^7 cfu /mg	NLT 1.2×10^7 cfu /g	NLT 3.36×10^7 cfu /cps
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (L. gasseri) powder <i>Bifidobacterium infantis</i> powder <i>Enterococcus faecium</i> powder	NLT 4.5×10^7 cfu /mg NLT 3.0×10^7 cfu /mg NLT 4.5×10^7 cfu /mg	NLT 4.5×10^7 cfu /g NLT 3.0×10^7 cfu /g NLT 4.5×10^7 cfu /g	NLT 1.26×10^7 cfu /cps NLT 8.4×10^6 cfu /cps NLT 1.26×10^7 cfu /cps

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.12.31., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

Composición: Cápsula de Equilumen (linex) que contiene 280 mg de polvo lebenin lo cual contiene no menos de 3.36×10^7 células viables de bacterias lácticas antibiótico-resistentes. Con estas 3.36×10^7 células viables de bacterias lácticas antibiótico-resistentes corresponden a lo siguiente:

- Polvo *Lactobacilos Acidophilus* (L. gasseri) = No menos de 1.26×10^7 células viables
- Polvo *Bifidobacterium Infantis* = No menos de 8.40×10^6 células viables
- Polvo *Enterococcus faecium* = No menos de 1.26×10^7 células viables

**3.12.3. PROGRAF® CÁPSULAS 1 mg y 5 mg
PROGRAF® XL CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 0.5 mg, 1 mg, 3 mg y 5 mg.
PROGRAF® SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 13101673
Expediente : 19943741/19943740/19983582/19983583/20035350/19983585/
19943739
Fecha : 27/11/2013
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene: Tacrolimus: 1 mg y 5 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Tacrolimus 0.5 mg, 1mg, 3 mg y 5 mg

Cada mL de solución inyectable contiene: Tacrolimus 5 mg/mL

Forma farmacéutica: Cápsula, cápsula de liberación prolongada, solución inyectable.

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf Mr. puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf Mr. en combinación con el MMF en receptores de NOVO de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf es seguro y efectivo en los receptores de NOVO de trasplante cardíaco. El Prograf Mr. ha sido usado con seguridad en combinación con MMF o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf a Prograf Mr. administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg : mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.

Contraindicaciones y Advertencias: En sujetos con hipersensibilidad al tacrolimus

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.12.4., en el sentido de anexar la información para prescribir, versión agosto 12 de 2012, la cual es igual para todas las formas farmacéuticas y concentraciones del producto Prograf® y Prograf® XL.

Adicionalmente el interesado aclara que las indicaciones incluidas en la información para prescribir, versión de agosto 12 de 2012, son iguales a las indicaciones de la citada acta.

Acta No. 05 de 2014

Página 703 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2013, numeral 3.14.23., en el sentido de recomendar aprobar la Información para prescribir, versión de agosto 12 de 2012, la cual aplica para todos los productos de la referencia.

3.12.4. BENLYSTA®

Radicado : 13103597
Expediente : 20048122
Fecha : 03/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 120 mg de belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).

Cada vial contiene 400 mg de belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2013, numeral 3.14.35., en el sentido de recomendar la aprobación del inserto versión GDS08/IPI06 allegado junto con el radicado 13055886, el cual contiene la misma información que el documento de la información para prescribir ya aprobada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2013, numeral 3.14.35, en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión GDS08/IPI06, para los productos de la referencia.

3.12.5. NESINA®

Acta No. 05 de 2014

Página 704 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 13104094
Expediente : 20052802
Fecha : 04/12/2013
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 6.25 mg de alogliptina.
Cada tableta contiene 12.5 mg de alogliptina.
Cada tableta contiene 25 mg de alogliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.3., en el sentido de indicar la norma farmacológica con que se identificará el principio activo del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.3., en el sentido de indicar que el producto de la referencia se incluye en la Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

3.12.6. PILOGAN® LOCIÓN 2%

Radicado : 13106681
Fecha : 11/12/2013

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 58 de 2009, numeral 2.1.9.20., en el sentido de:

- ¿Es necesario ratificar el concepto emitido según el volumen dispensado por la válvula?, teniendo en cuenta que:

La cantidad de loción suministrada por cada atomización, se encuentra condicionada por la capacidad de la válvula usada. En el certificado de análisis

Acta No. 05 de 2014

Página 705 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

e inspección del aplicador (Válvula de polipropileno blanca con liner 20mm, dosificación 120 mcL) el cual adjunto y es copia fiel del certificado enviado por la aprobación de cambio de material de envase, se muestra que este aplicador tiene como valor óptimo de volumen de dispensación 120 mcL aunque esto puede oscilar en el rango de 96 a 144 mcL por pulsación.

Esta válvula es de tipo bomba dosificadora, es decir, aquellas que liberan una cantidad específica y constante del producto en cada pulsación, estas funcionan de la siguiente manera: cuando se presiona el activador que poseen se crea una selladura entre la cámara dosificadora y el envase. Una mayor depresión del activador abre entonces la cámara dosificadora a la atmósfera a través de orificio dosificador interno, sellando la cámara dosificadora a la atmósfera y luego abre la cámara dosificadora al envase. Esto crea un vacío en la parte superior del envase, lo que presiona entonces el producto hacia arriba por tubo sumergido en la cámara dosificadora, quedando así lista para la liberación así el producto de acuerdo a la capacidad de la bomba.

Estas válvulas dosificadoras desde el punto de vista farmacéutico, han sido uno de los más importantes desarrollos dentro del campo de las válvulas, ya que permite establecer un límite de la cantidad del material liberado y permitir así la dosificación.

El análisis del volumen de dispensación de la válvula de polipropileno se realiza teniendo en cuenta la técnica de análisis TA-0009 “Análisis de válvulas”, esta técnica indica cómo se debe realizar el ensayo, las especificaciones se encuentran en el sistema de información Biogen “SIB”.

La TA-0009 indica lo siguiente para el ensayo de volumen de dispensación:

“Llenar el recipiente con agua, hacer mínimo 5 atomizaciones para garantizar el llenado de la válvula. Tarar el frasco lleno con la válvula, hacer 10 atomizaciones y registrar el peso (por duplicado cada determinación y tomar el promedio). La prueba se debe realizar con 20 válvulas, para obtener 20 datos”

Esta técnica fue desarrollada en Biogen, y se basa en los parámetros de análisis de capacidad dosificadora generales de materiales plásticos en AFIDRO y del capítulo <601> de la USP (Aerosoles, atomizadores nasales, inhaladores dosis fijas e inhaladores de polvo seco).





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Según lo expuesto anteriormente el análisis de volumen de dispensación, solo se realiza al insumo (Válvula) y no como tal al producto terminado, y se hace cada vez que hay una entrada de este.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no considera relevante la modificación del volumen contenido en la válvula teniendo en cuenta el uso del preparado (tópico externo) y ratifica la dosificación aprobada mediante Acta No. 58 de 2008, numeral 2.1.9.20.

3.12.7. DOTAXEL®

Radicado : 13107139
Expediente : 20057736
Fecha : 12/12/2013
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2013 numeral 3.13.60., en el sentido de especificar las indicaciones a las cuales hace referencia, dado que en la actualidad el producto no cuenta con Registro Sanitario.

Adicionalmente el interesado solicita que el radicado 2013128600 no obre ni sea tenido en cuenta ya que por error se envió escrito haciendo esta solicitud y esta iba dirigida al grupo de medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2013, numeral 3.13.60., en el sentido de precisar que las indicaciones a las que se debe ajustar el interesado son las correspondientes a las aprobadas para el principio activo, las cuales son:

- **Cáncer de mama metastásico refractario a otros.**
- **Cáncer de seno metastásico y/o localmente avanzado.**
- **Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecables (estado III y IV), con buen estado funcional.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.
- Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a SIDA, después del fracaso de quimioterapia previa.
- Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente y coadyuvante.
- Tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos.
- Docetaxel en combinación con cisplatino y 5- fluorouracilo para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.
- Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

3.12.8. DERMOVATE® UNGÜENTO

Radicado : 13107328
Expediente : 20021844
Fecha : 12/12/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de ungüento contiene 0.05 g de clobetasol propionato

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones: Terapia corticosteroide de la piel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.39., en el sentido de indicar que la aprobación de modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias

Acta No. 05 de 2014

Página 708 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y la información para prescribir e inserto versión GDS10 / IPI04 (8-jun-2011) también aplica para el producto Dermovate® ungüento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.39., en el sentido de hacer extensiva la recomendación de aprobación de las nuevas Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, el Inserto versión GDS10/IPI04 (8-Jun-2011) y la Información para prescribir versión GDS10/IPI04 (8-Jun-2011) para el producto de la referencia, Dermovate® ungüento.

3.12.9. MICOSTATIN® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 226488
Radicado : 14015193
Fecha : 21/02/2014
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de suspensión oral contiene nistatina 100000 UI.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antimicótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2014, numeral 3.13.33., teniendo en cuenta que se menciona la aprobación del inserto, siendo lo correcto la aprobación de la información para prescribir basada en el CCDS del 16 de Julio de 2013 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2014, numeral 3.13.33., en el sentido de indicar que se recomienda aprobar la información para





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

prescribir basada en el CCDS del 16 de Julio de 2013 y no el inserto, como aparece en dicha Acta.

3.12.10. ADVIL® BABY SUSPENSIÓN PEDIATRICA

Radicado : 13108025
Expediente : 19940289
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013 (segunda parte), numeral 3.4.23., en el sentido de corregir tanto la solicitud descrita como el concepto emitido en lo referente a nueva dosificación de la siguiente forma:

FIGURA EN EL ACTA			DEBE FIGURAR		
Peso (Kg)	Edad (meses)	Dosis (mL)	Peso (Kg)	Edad (meses)	Dosis (mL)
Menos de 6 meses		Consulte al médico	Menos de 6 meses		Consulte al médico
05-jul	06-nov	1,25 mL	5 - 7	6 - 11	1,25 mL
08-nov	dic-24	1,875 mL	8 - 11	12 - 24	1,875 mL

Adicionalmente el interesado solicita de manera atenta pronunciarse acerca de la solicitud de la aprobación de la proclama “hasta 8 horas de alivio”, realizada mediante radicado 2013073877 allegando respectivo soporte médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado, el concepto emitido en Acta No. 42 de 2013 (segunda parte), numeral 3.4.23., en el sentido de corregir la Nueva Dosificación, quedando así:

Nueva Dosificación:

Encuentre la dosis exacta en el siguiente cuadro. Si es posible, use el peso para dosificar, en caso contrario use la edad.

Acta No. 05 de 2014

Página 710 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Peso (Kg)	Edad (meses)	Dosis (mL)
Menos de 6 meses		Consulte al médico
5 - 7	6 - 11	1,25 mL
8 - 11	12 - 24	1,875 mL

Repetir la dosis cada 6 a 8 horas si se necesita. No exceder 4 dosis al día.

Adicionalmente y de acuerdo a la información presentada, la Sala encuentra pertinente la proclama “Hasta 8 horas de alivio”, para el producto de la referencia.

3.12.11. FOLOTYN®

Radicado : 13108027
Expediente : 20055048
Fecha : 13/12/2013
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.1.7., en el sentido de:

- Aclarar que el producto se denominará en Colombia Difolta® y no Folutyn®, considerando el inconveniente con el registro de la marca Folutyn® en Colombia; y que dicho cambio no afecta la información base de la aprobación de la Evaluación Farmacológica del medicamento, siendo un cambio de forma y no de fondo y que por consiguiente en la información farmacológica aprobada por su Despacho podrá cambiarse el término Folutyn® por Difolta®, sin que ello llegare a requerir una nueva aprobación por parte de la Comisión Revisora. Los cambios también serán aplicados a la Información para Prescribir versión 10.2012/Rev 1 aprobada por su Despacho mediante el concepto mencionado anteriormente.
- Adicionalmente el interesado solicita aclarar que la forma farmacéutica correcta del medicamento es Solución para Infusión, y no Solución inyectable como figura en el concepto aprobatorio, teniendo en cuenta que

Acta No. 05 de 2014

Página 711 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en los formularios de Comisión Revisora allegados, los cuales reposan en el expediente del producto, siempre se indicó que la forma farmacéutica del medicamento es Solución para Infusión.

En caso de que al momento de estudiar la presente solicitud, su Despacho no haya emitido concepto respecto a la información allegada con radicado 13092028 de 29 de Octubre de 2013. Solicito respetuosamente emitir concepto respecto a la solicitud de declaración del principio activo Pralatrexato como Nueva Entidad Química y recomendación de la protección de datos de prueba, en conjunto con las aclaraciones anteriormente mencionadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.1.7., en el sentido de corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto Solución para infusión y no como aparece en el Acta mencionada.

Adicionalmente, la Sala no encuentra objeciones con el cambio del nombre del producto como lo solicita el interesado, quedando Difolta®.

Por último, se informa que al radicado 13092028 se dió respuesta mediante Acta No. 53 de 2013, numeral 3.12.38.

3.12.12. DELK FERON®

Radicado : 13108922
Expediente : 20061003
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.3.3., teniendo en cuenta que:

1. El concepto emitido en el Acta No. 35 numeral 3.1.3.2, que cita a continuación expresa:

Acta No. 05 de 2014

Página 712 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta suficiente evidencia de la biosimilaridad del producto desde el punto de vista fisicoquímico, tecnológico y biológico de su preparación, por lo anterior la Sala recomienda allegar la información presente.”

Este requerimiento se presta para mala interpretación del interesado, teniendo en cuenta que en dicho concepto se solicitó allegar evidencia de la Biosimilaridad del producto.

Internacionalmente considerando las definiciones de biosimilaridad se refieren al estudio comparativo entre un producto genérico y el producto innovador, para demostrar que clínicamente es seguro y eficaz.

Sin embargo, en el concepto que cita la comisión revisora se describe que se allegue biosimilaridad desde el punto de vista tecnológico y fisicoquímico, requisito que no es aplicable a las definiciones de biosimilaridad internacionalmente establecidas.

2. Sobre este hecho, el interesado dio respuesta al requisito descrito explícitamente, respecto a presentar evidencia de la biosimilaridad del producto frente al producto innovador.
3. En el Acta No. 47 numeral 3.1.3.3 se niega el producto por cuanto no se allegó la caracterización biológica, química y fisicoquímica del producto.

Por lo anterior se solicita se reconsidere este concepto por cuanto este requisito no quedó expresamente solicitado en el Acta No. 35, ya que por definición biosimilaridad y caracterización son conceptos técnicamente independientes y el uno no demuestra el cumplimiento del otro, es decir, si el producto tiene su caracterización fisicoquímica y biológica, esto en ninguna instancia demuestra que el producto es biosimilar. La caracterización del producto demuestra la pureza fisicoquímica y biológica del activo después de su proceso de obtención, y con ello no se puede demostrar que el producto es biosimilar.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la caracterización físicoquímica y biológico de un medicamento biológico es una condición necesaria para juzgar la similaridad, aunque

Acta No. 05 de 2014

Página 713 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

no siempre suficiente. Cada caso habrá de examinarse en particular. En el caso concreto del producto de la referencia, no se allegó información suficiente sobre la la caracterización físico química y biológica del producto, razón por la que se emitió concepto negativo.

3.12.13. ROSUVASTATINA

Radicado : 13109249
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Farma de Colombia

El interesado solicita a la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora clarificar sobre el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2003, numeral 2.3.4., en el sentido de:

Que la forma correcta como debe expresarse el activo es como base, es decir Rosuvastatina 10, 20 y 40 mg en tabletas recubiertas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2003, numeral 2.3.4., en el sentido de especificar la composición del producto, siendo lo correcto: Cada tableta recubierta contiene Rosuvastatina 10, 20 y 40 mg.

3.12.14. LODOTRA®

Radicado : 13109280
Expediente : 20055749
Fecha : 17/12/2013
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.2.1., en el sentido de cambiar las precauciones y advertencias de la siguiente forma:

FIGURA	DEBE FIGURAR
--------	--------------

Acta No. 05 de 2014

Página 714 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(...) Infecciones bacterianas, virales, micóticas y aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la inmunización con vacunas vivas (...)	(...) Infecciones bacterianas, virales, micóticas y <u>parasitarias</u> . Aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la inmunización con vacunas vivas. (...)
(...) En caso del tratamiento prolongado con Lodotra, están indicados seguimientos médicos regulares (incluidos exámenes oftalmológicos a intervalos de tres meses); <u>es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional. Lodotra® no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra®.</u> Si comparativamente se administran dosis altas, debe garantizarse el suministro suficiente de suplementos de potasio y restricción de sodio y deberán controlarse las concentraciones séricas de potasio. (...)	(...) En caso del tratamiento prolongado con Lodotra, están indicados seguimientos médicos regulares (incluidos exámenes oftalmológicos a intervalos de tres meses; si comparativamente se administran dosis altas, debe garantizarse el suministro suficiente de suplementos de potasio y restricción de sodio y deberán controlarse las concentraciones séricas de potasio. (...)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.2.1., en el sentido de precisar las Advertencias y Precacuciones para el producto de la referencia, como lo solicita el interesado, quedando así:

Precauciones y Advertencias:

La farmacoterapia basada en prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe estar acompañada por terapia antiinfecciosa apropiada en caso de que exista:

- Infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias. Aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la inmunización con vacunas vivas.
- **Antecedentes de tuberculosis (riesgo de activación)**





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Debido a sus propiedades inmunosupresoras los glucocorticoides pueden inducir o agravar infecciones. Dichos pacientes deben controlarse cuidadosamente, por ejemplo realizando pruebas de tuberculina. Los pacientes en riesgo especial deben recibir tratamiento tuberculostático. Además, la farmacoterapia a base de prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe acompañarse, si se requiere, por terapia apropiada en los casos que existan las siguientes condiciones:

- Úlceras gastrointestinales
- Osteoporosis y osteomalacia severa
- Hipertensión difícil de controlar
- Diabetes mellitus severa
- Trastornos psiquiátricos (también si existen antecedentes en el paciente)
- Glaucoma de ángulo estrecho y ángulo amplio
- Úlceras o lesiones en la cornea
- Colitis ulcerosa severa con perforación inminente
- Diverticulitis
- Enteroanastomosis (inmediatamente postoperación)

Lodotra[®] no puede alcanzar la concentración sanguínea deseada de prednisona si se toma en ayunas. Por lo tanto, Lodotra[®] debe siempre tomarse con o después de la cena para garantizar la eficacia suficiente. Además, pueden presentarse concentraciones plasmáticas bajas en 6%-7% de las dosis de Lodotra[®] como se observa en todos los estudios farmacocinéticos y 11% en un estudio farmacocinético cuando se tomaba de acuerdo con las recomendaciones. Deberá considerarse si Lodotra[®] no es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional.

Lodotra[®] no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra[®]. En caso de sustitución, terminación o interrupción prolongada del tratamiento, deberán considerarse los siguientes riesgos:

Recurrencia de la actividad de la enfermedad en caso de artritis reumatoide, insuficiencia suprarrenal aguda (especialmente en situaciones estresantes, por ejemplo durante infecciones, después de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

accidentes, con aumento del esfuerzo físico), síndrome de abstinencia de cortisona.

Debido a sus propiedades farmacológicas Lodotra® no debe administrarse para indicaciones agudas en lugar de prednisona tabletas de liberación inmediata. Durante la utilización de Lodotra®, deberá considerarse la posibilidad de aumento de la necesidad de insulina o antidiabéticos orales. Los pacientes con diabetes mellitus deben por tanto tratarse bajo control estricto. Durante el tratamiento con Lodotra®, se requieren controles regulares de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión difícil de controlar.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave deben controlarse estrictamente debido al riesgo del deterioro de la condición.

El trastorno del sueño se documenta con mayor frecuencia con Lodotra® que con las formulaciones de liberación inmediata convencionales las cuales se toman en la mañana. Si ocurre insomnio y no mejora, puede ser aconsejable cambiar a una formulación de liberación inmediata convencional.

Algunas enfermedades virales (varicela, sarampión) pueden tomar un curso más grave en pacientes tratados con glucocorticoides. Las personas inmunosuprimidas con infección de varicela o sarampión previa están en riesgo específico. Si dichas personas, mientras se están tratando con Lodotra®, tiene contacto con personas infectadas con varicela o sarampión, deberá iniciarse un tratamiento preventivo, si así se requiere. Generalmente es posible la vacunación con vacunas inactivadas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la respuesta inmunitaria y el posterior éxito de la vacunación puede deteriorarse con dosis altas de glucocorticoides.

En caso del tratamiento prolongado con Lodotra®, están indicados seguimientos médicos regulares (incluidos exámenes oftalmológicos a intervalos de tres meses; si comparativamente se administran dosis altas, debe garantizarse el suministro suficiente de suplementos de potasio y restricción de sodio y deberán controlarse las concentraciones séricas de potasio. Si durante el tratamiento con Lodotra®, altos niveles de esfuerzo físico son causados por algunos eventos (accidentes,





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

procedimiento quirúrgico, etc), podría necesitarse aumento temporal de la dosis.

Dependiendo de la duración del tratamiento y la posología utilizada, debe esperarse un impacto negativo sobre el metabolismo del calcio. Por tanto, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis y es particularmente importante si otros factores de riesgo están presentes (incluida predisposición familiar, edad avanzada, estado postmenopáusico, consumo insuficiente de proteína y calcio, exceso de tabaco, exceso de consumo de alcohol, así como poca actividad física). La Profilaxis se basa en el suministro suficiente de calcio y vitamina D y adecuada actividad física. En los casos de osteoporosis preexistentes deberá considerarse tratamiento adicional.

El medicamento contiene monohidrato de lactosa.

3.12.15. ELIQUIS® 5 mg

Radicado : 13109642
Expediente : 20056956
Fecha : 18/12/2013
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene apixaban 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.53., en el sentido de incluir la aprobación del inserto e información para prescribir versión del 18 de marzo de 2013 para el producto de la referencia, ya que mediante radicado 2013066458 se solicitó aprobación del inserto e información para prescribir versión del 18 de marzo de 2013 para los productos ELIQUIS® 2.5 mg y ELIQUIS® 5 mg y en el acta mencionada solo se conceptuó para el productos ELIQUIS® 2.5 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.53., en el sentido de hacer extensiva la recomendación de aprobación





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

del inserto e información para prescribir versión del 18 de marzo de 2013, para el producto de la referencia, Eliquis® 5 mg.

3.12.16. MIRAPEX® COMPRIMIDOS 0.25 mg

Radicado : 13110188
Expediente : 19954126
Fecha : 19/12/2013
Interesado : Boehringer Ingelheim

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.28., en el sentido de incluir la siguiente información de contraindicaciones, advertencias y precauciones para los productos de la referencia:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto. No han establecido la seguridad y la eficacia de Mirapex® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Precauciones y advertencias especiales: Se sugiere una dosis reducida cuando se prescribe Mirapex® en un paciente con insuficiencia renal.

Alucinaciones y confusión: Son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson. Las alucinaciones fueron mas frecuentes cuando se administró Mirapex® en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del Síndrome de Piernas Inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales).

Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Trastornos de control de impulsos y comportamientos compulsivos: Pacientes y cuidadores deben ser consientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de impulso y comportamientos compulsivos) tal como atracones alimentarios, compras compulsivas,

Acta No. 05 de 2014

Página 719 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Monitoreo oftalmológico: Se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos “minipig”, no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Enfermedad cardiovascular severa: Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Aparición súbita de sueño y somnolencia: Se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con Mirapex[®], incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con Mirapex[®] para evaluar si afecta negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Disquinesia: En enfermedad de parkinson avanzada, en tratamiento combinado con levodopa, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial de Mirapex. Si ocurre, se debe reducir la dosis de levodopa.

Enfermedad Maligna: Estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la enfermedad de





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

parkinson sola o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Enfermedad de parkinson: Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el Síndrome de Piernas Inquietas: Existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas.

Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otra extremidades.

Lo anterior teniendo en cuenta que mediante radicado 2012096626 del 17 de agosto de 2012, solicitamos a la Sala, la homologación de las contraindicaciones y advertencias de Mirapex 0.25mg con las aprobadas para Mirapex 1mg con el fin de unificarlas para el mismo principio activo, sin embargo, el Grupo de Registros Sanitarios le sugirió a la Sala, tomar en cuenta el concepto del Acta No. 8 del 2012 numeral 3.1.6.1 del producto Parkinox 0.25mg y 1mg y vemos que este concepto contiene información que no está redactada en un lenguaje técnico y adicionalmente, no son las contraindicaciones, advertencias y precauciones que nosotros solicitamos en el radicado referenciado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.28., en el sentido de precisar, como lo solicita el interesado, que las Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias, para el producto del a referencia son:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto. No han establecido la seguridad y la eficacia de Mirapex® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Acta No. 05 de 2014

Página 721 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias especiales: Se sugiere una dosis reducida cuando se prescribe Mirapex® en un paciente con insuficiencia renal.

Alucinaciones y confusión: Son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró Mirapex® en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del Síndrome de Piernas Inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales).

Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Trastornos de control de impulsos y comportamientos compulsivos: Pacientes y cuidadores deben ser consientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de impulso y comportamientos compulsivos) tal como atracones alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Monitoreo oftalmológico: Se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos “minipig”, no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Enfermedad cardiovascular severa: Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Aparición súbita de sueño y somnolencia: Se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con Mirapex[®], incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con Mirapex[®] para evaluar si afecta negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Disquinesia: En enfermedad de parkinson avanzada, en tratamiento combinado con levodopa, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial de Mirapex. Si ocurre, se debe reducir la dosis de levodopa.

Enfermedad Maligna: Estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la enfermedad de parkinson sola o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Enfermedad de parkinson: Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el Síndrome de Piernas Inquietas: Existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otra extremidades.

3.12.17. MEPACT®

Radicado : 13110467 / 14032294
Expediente : 20052480
Fecha : 20/12/2013 y 03/04/2014
Interesado : Takeda S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.5., en el sentido de anunciar la forma farmacéutica como Polvo para concentrado para dispersión para perfusión. Esto para que Colombia se pueda armonizar en la manera de describir la forma farmacéutica con el resto del mundo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto: “Polvo para concentrado para dispersión para perfusión”

**3.12.18. VOTRIENT® 200 mg
VOTRIENT® 400 mg**

Expediente : 20024562/20024563
Radicado : 2013092424/2014017019
Fecha : 18/02/2014
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos Y Productos Biológicos.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de pazopanib.
Cada tableta recubierta contiene 400 mg de pazopanib

Acta No. 05 de 2014

Página 724 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma Farmacéutica : Tableta Cubierta Con Película

Indicaciones: Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés). Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés). Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes. Advertencias y precauciones: efectos hepáticos. Hipertensión. Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. Eventos tromboticos arteriales. Eventos hemorrágicos. Fístula y perforaciones gastrointestinales. Cicatrización de heridas. Hipotiroidismo. Embarazo. Habilidad para desempeñar tareas que requieran discernimiento y habilidades motoras o cognitivas. Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y precauciones: efectos hepáticos. Hipertensión. Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. Eventos tromboticos arteriales. Eventos hemorrágicos. Fístula y perforaciones gastrointestinales. Cicatrización de heridas. Hipotiroidismo. Embarazo. Habilidad para desempeñar tareas que requieran discernimiento y habilidades motoras o cognitivas.

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 corregir la versión del folleto para el paciente aprobado en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.2, puesto que el allegado es versión abril de 2012, el solicitado en el formulario era Versión 09 de fecha 21 de diciembre de 2012 y el aprobado en el acta es versión GDS09/IPI09 (21 de Diciembre de 2012). Para aclarar la situación anterior el interesado realizo alcance número 2014017019 para el radicado original 2013092424 el cual se allega con la presente solicitud y da respuesta al requerimiento de la comisión revisora expresado en Acta No. 03 de 2014., numeral 3.12.5 que a la letra indica: "CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que los textos correspondientes a los puntos suspensivos se encuentran en el inserto e información para prescribir

Acta No. 05 de 2014

Página 725 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

versión GDS09/IPI09 de fecha 21 de Diciembre de 2012, los cuales se recomendaron aprobar mediante Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.2.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado aclarar la versión del folleto para el paciente ya que en el formato se solicita V09 de fecha 21 de Diciembre de 2012 y la versión que aparece en dicho folleto es Abril 2013.” Mediante alcance 2014017019 el interesado en el numeral 2 indica que la versión correcta del folleto para paciente a ser aprobada es “Versión de fecha abril de 2012”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.3.2., como lo solicita el interesado, en el sentido de corregir la versión del folleto para el paciente que se aprueba, siendo lo correcto: Folleto para el paciente versión de fecha abril de 2012, y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.19. SINEGIX® SOLUCIÓN

Expediente : 20049421

Radicado : 2013067116/2012069507

Fecha : 2013/12/23

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

Composición: Cada mL de solución contiene 50 mg de tramadol clorhidrato + 25 mg de ketorolaco trometamina.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Alternativo del dolor agudo de moderado a severo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes.

Broncoespasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.

Disfunción hepática severa.

Intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos.

Pacientes con estado convulsivos.

Hipovolemia o deshidratación.

Acta No. 05 de 2014

Página 726 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Uso Pediátrico: No se recomienda su uso en niños menores de 1 año de edad. En pacientes con deterioro renal significativo, se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica.

Precauciones y advertencias: Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsivos o con antecedentes de dependencia o adicción a opiáceos.

Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en persona que manejan automóviles o equipos de trabajo.

Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL / min).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

No se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico o en forma concomitante en niños con enfermedades virales agudas.

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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 43 de 20 de septiembre de 2013, numeral 3.8.5. en el sentido de incluir dentro de las Contraindicaciones aprobadas en el acta mencionada, si se considera pertinente, la siguiente: Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, conforme a las contraindicaciones reportadas para los AINES en el Acta No. 22 de 2006, numeral 2.10.15.

Adicionalmente, indicar la Norma Farmacológica asignada para el producto, debido a que en el acta mencionada no se expresó

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 43 de 2013, numeral 3.8.5., en el sentido de incluir en las contraindicaciones aprobadas lo relacionado con: “Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica”, quedando así:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes.
- Broncoespasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINES.
- Disfunción hepática severa.
- Intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos.

Acta No. 05 de 2014

Página 727 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

-Pacientes con estado convulsivos.
-Hipovolemia o deshidratación.
-Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica
Uso Pediátrico: No se recomienda su uso en niños menores de 1 año de edad. En pacientes con deterioro renal significativo, se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica.

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

3.12.20. OXICODONA

Expediente : 20061376
Radicado : 2013043645
Fecha : 2013/12/23
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada ampolla contiene 10 mg / mL de oxicodona clorhidrato.

Forma farmacéutica: solución inyectable.

Indicaciones: Analgésico Opiáceo para el tratamiento de dolores moderados a severos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la oxicodona, a otros opioides o cualquiera de los excipientes. Pacientes con estancamiento de las secreciones, depresión respiratoria, asma bronquial, convulsiones, coma, dolor abdominal agudo, insuficiencia hepática grave, ansiedad durante la influencia del alcohol o de sedantes. Pacientes con sospecha de íleo paralítico, pacientes con condiciones asociadas al incremento de la presión intracraneal y lesiones en la cabeza. Embarazo y lactancia. Hipercarbia.

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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 48 de 8 de noviembre de 2013 numeral 3.12.12. respecto a la Norma farmacológica del producto allí expresa: 19.2.0.0.N10. Lo anterior con base, en que para un producto con el mismo principio activo, concentración y forma

Acta No. 05 de 2014

Página 728 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

farmacéutica en el Acta No. 04 de 06 de febrero de 2013 numeral 3.1.5.7. se le asigno la Norma Farmacológica: No.19.3.0.0.N10. "Analgésicos moderadamente narcóticos"

Adicionalmente, en consecuencia la condición de venta del producto, teniendo en cuenta lo establecido en la Norma farmacológica No. 19.3.0.0.N20., "En las etiquetas de los analgésicos moderadamente narcóticos debe aparecer la siguiente leyenda: «Venta bajo estricta fórmula médica»; en ésta debe aparecer el nombre, firma y el número de registro del médico prescriptor y debe ser retenida por el expendedor para fines de control.", para este producto debería ser «Venta bajo estricta fórmula médica» si así se considera pertinente.

Finalmente, favor corregir la versión del inserto aprobada en el Acta No. 48 de 8 de noviembre de 2013 numeral 3.12.12. debido a que se presenta un error de digitación numérico, se aprobó IP-CO-04203 debiendo ser: IP-CO-042013. (Ver folio 941 de la radicación No. 2013043645).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que todos los productos que contengan como principio activo oxicodona deben clasificarse en la Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10. y la condición de venta para los mismos debe ser: Venta bajo estricta fórmula médica

Por último, la Sala aclara la versión del inserto aprobado para el producto de la referencia, siendo lo correcto IP-CO-042013.

3.12.21. DESALEX®

Radicado : 13091955
Fecha : 29/10/2013
Expediente : 19930372
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 53 de 2013, numeral 3.12.37., en el sentido de especificar que lo relacionado con los Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

usar maquinarias deben incluirse tanto en las Precauciones como en las Advertencias del producto.

Adicionalmente, para los siguientes documentos puede quedar así:

En Información para prescribir

Precauciones y Advertencias: Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinarias: No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar maquinaria; sin embargo dada la variabilidad de algunos pacientes, se recomienda hacer un llamado al cuidado en aquellos que requieran ánimo de vigente.

En Inserto, qué debo preguntar a mi médico antes de tomar Desalex®: antes de tomar Desalex® cuénteles a su médico si: Realiza labores de conducción o manejo de maquinaria.

3.12.22. FLIXONASE® ACUOSO NASAL

Expediente : 39718

Radicado : 2013064531

Fecha : 2013/12/10

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

Composición: Cada 100 g contienen 0.050 g de propionato de fluticasona.

Forma farmacéutica: Suspensión para nebulización

Indicaciones: En la profilaxis y el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, incluyendo rinitis polínica, y rinitis perenne. En aquellos pacientes con rinitis alérgica, la formulación flixonase nasal acuoso atomizador también se indica en el tratamiento de la presión y el dolor sinusal asociados

Contraindicaciones: La formulación flixonase nasal acuoso atomizador se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes

Acta No. 05 de 2014

Página 730 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El 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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 Segunda Parte de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013, numeral 3.4.10., en el sentido de aclarar si las Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias, allí declaradas corresponden a una Contraindicación Precaución o Advertencia adicional, y no únicamente a la expresada en el acta mencionada: “Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias: Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.”, si se considera pertinente, entonces las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones o Advertencias, teniendo como base las anteriores contraindicaciones, advertencias y precauciones aceptadas mediante el Acta No. 48 de 2011, numeral 3.3.10. y con la Resolución No. 2011047967 de 9 de Diciembre de 2011, serían las siguientes: “Contraindicaciones: La formulación Flixonase Nasal Acuoso Atomizador se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes. Advertencias Y Precauciones: Infección local: Las infecciones de las fosas nasales deben ser tratadas adecuadamente, mas no constituyen una contraindicación específica para el tratamiento con propionato de fluticasona intranasal. Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento con esteroides sistémicos, para luego dar inicio a una terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada. Se han reportado efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales, y pueden variar entre pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoesteroides. Embarazo y lactancia. Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas.” O todas las expresas tanto en el Inserto versión GDS26/IP106 de fecha 03 de Diciembre de 2012 y en la Información para prescribir versión GDS26/IP106 de fecha 03 de Diciembre de 2012 (folios 11 dorso, 12, 18 dorso y 19), documentos aprobados en el Acta No. 42 Segunda Parte de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013 numeral 3.4.10.

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

Acta No. 05 de 2014

Página 731 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.10., en el sentido de especificar las Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Contraindicaciones: La formulación Flixonase[®] nasal acuoso atomizador se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones: **Infección local:** Las infecciones de las fosas nasales deben ser tratadas adecuadamente, mas no constituyen una contraindicación específica para el tratamiento con propionato de fluticasona intranasal. Se debe tener cuidado al suspender un tratamiento con esteroides sistémicos, para luego dar inicio a una terapia con propionato de fluticasona intranasal, particularmente si existe alguna razón para sospechar que la función suprarrenal de los pacientes se encuentra deteriorada. Se han reportado efectos sistémicos con los corticoesteroides nasales, particularmente con dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es menos probable que estos efectos ocurran en comparación con los corticoesteroides orales, y pueden variar entre pacientes individuales y entre distintas preparaciones de corticoesteroides. Embarazo y lactancia. Se ha observado reducción en la velocidad del crecimiento en niños tratados con corticoesteroides intranasales. Por lo tanto, los niños deben mantenerse en la dosis más baja posible que logre un control adecuado de los síntomas

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar del ítem de Indicaciones en el Inserto, la frase: “Cuando se administra tópicamente en las mucosas nasales, carece de actividad sistémica detectable”, por cuanto contradice algunas de las precauciones.

**3.12.23. FLIXOTIDE[®] 50 µg.
FLIXOTIDE[®] 125 µg
FLIXOTIDE[®] 250 µg**

Expediente : 19913481/20003641/19913482

Radicado : 2013064524

Fecha : 2013/12/10

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

Acta No. 05 de 2014

Página 732 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada 100 g de suspensión para inhalación contienen propionato de fluticasona 0.083 g (equivalente a 50 µg/dosis).

Cada 100 mL contienen propionato de fluticasona 0.17g (equivalente a 125 µg/dosis).

Cada dosis contiene propionato de fluticasona 250 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo profiláctico del asma bronquial, tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad granulomatosa activa de tipo TBC o micosis pulmonar, embarazo y lactancia.

El 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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 segunda parte de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013 numeral 3.3.2., en el sentido de aclarar las Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias, si se considera pertinente, incluir la siguiente contraindicación “Hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes”, expresa como tal tanto en el Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013. como en la Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013. aprobados en el acta mencionada y no incluida en el concepto dentro de las Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.2., en el sentido de especificar que se debe incluir “Hipersensibilidad” en las Contraindicaciones.

**3.12.24. FLIXOTIDE® DISKUS 50 µg
FLIXOTIDE® DISKUS 250 µg**

Expediente : 54936/54941

Acta No. 05 de 2014

Página 733 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2013064520
Fecha : 2013/12/09
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada 100 g de polvo para inhalar contienen propionato de fluticasona micronizado 0.40 g.

Cada 100 g de polvo para inhalar contienen propionato de fluticasona 2.0 g

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación.

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo profiláctico del asma bronquial. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad granulomatosa activa de tipo TBC o micosis pulmonar, embarazo y lactancia

El 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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 segunda parte de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013, numeral 3.3.3., en el sentido de aclarar las Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias, si se considera pertinente, incluir la siguiente contraindicación "Hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes", expresa como tal tanto en el Inserto versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013 como en la Información para prescribir versión GDS30/IPI08 de fecha 02 de Enero de 2013., aprobados en el acta mencionada y no incluida en el concepto dentro de las Nuevas Contraindicaciones Precauciones o Advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.3.3., en el sentido de especificar que se debe incluir "Hipersensibilidad" en las Contraindicaciones.

3.12.25. CLAIRYG® 5g/100 mL

Acta No. 05 de 2014

Página 734 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20040252
Radicado : 2013050000
Fecha : 2013/09/30
Interesado : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 100 mL contienen 5 g de inmunoglobulina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - Immunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - Trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

Precauciones y advertencias: algunos eventos adversos serios pueden estar relacionados al flujo de aplicación de la infusión. los pacientes deben ser monitoreados durante el periodo de administración de la infusión para así detectar cualquier signo de intolerancia.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solita incluir en el concepto emitido mediante Acta No. 38 de 2013, numeral 3.13.59:

- Actualización de los kits empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma
- Actualización de los datos del fraccionamiento de plasma

Acta No. 05 de 2014

Página 735 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

-Adicionalmente el interesado solicita corrección en el concepto emitido en Acta No. 38 del 22 y 23 de julio de 2013, numeral 3.13.59 en el sentido de corregir la versión del inserto ya que la versión correcta es AR/09E253/03 de abril de 2013 y no como allí aparece.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2013, numeral 3.13.59., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Actualización de los kits empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma
- Actualización de los datos del fraccionamiento de plasma

Adicionalmente, la Sala también aclara la versión del inserto aprobado, siendo lo correcto versión AR/09E253/03 de abril de 2013 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.26. STRIBILD® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20061503
Radicado : 14001532
Fecha : 09/01/2014
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg + emtricitabina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Stribild® está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos que nunca se trataron con antiretroviral.

Contraindicaciones: Está contraindicada la coadministración de Stribild® con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas de plasma están asociadas con eventos





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

serios y/o potencialmente mortales; y con otros fármacos que pueden llevar a la eficiencia reducida de Stribild® y posible resistencia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.1., en el sentido de solicitar y/o informar:

1. El desistimiento de la aprobación de inserto y la información para prescribir, debido a que actualmente se encuentra en una revisión a nivel internacional.
2. Se confirme y aclare la aprobación de la evaluación farmacológica y la clasificación como nueva entidad química.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento del inserto y la información para prescribir, para el producto de la referencia y procede de conformidad.

Adicionalmente se informa al interesado que mediante Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.1., se recomendó aprobar la evaluación farmacológica así:

Composición: Cada tableta recubierta contiene elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + tenofovir disoproxil fumarato 300 mg + emtricitabina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Stribild® está indicado como alternativo para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos que nunca se trataron con antiretroviral.

Contraindicaciones: Está contraindicada la coadministración de Stribild® con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A para aclaramiento y para los que las concentraciones elevadas de plasma están asociadas con eventos serios y/o potencialmente mortales; y con otros fármacos que pueden llevar a la eficiencia reducida de Stribild® y posible resistencia.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La Sala considera que debe incluirse “Hipersensibilidad” en Contraindicaciones

Precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Uso de otros productos antiretrovirales
- Disminución de la densidad mineral ósea
- Redistribución de las grasas
- Síndrome de reconstitución inmunológica
- Coadministración con otros productos.

Advertencias: No informa.

Dosificación y Grupo Etario: Dosificación: 1 tableta al día. Grupo etario: Adultos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Stribild® es un régimen completo para el tratamiento de la infección de VIH-1; por ello, Stribild® no se debe administrar con otros fármacos antiretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1. No se proporciona la información completa con respecto a las interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos antiretrovirales. Stribild® no se debe usar junto con inhibidores de proteasa o inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa debido a las interacciones potenciales fármaco-fármaco incluyendo la farmacocinética alterada y/o subóptima de cobicistat, elvitegravir, y/o productos antiretrovirales coadministrados. Stribild no debe ser administrado concurrentemente con productos que contengan ritonavir o regímenes que contengan ritonavir debido a los efectos similares de cobicistat y ritonavir sobre CYP3A.

Efectos Adversos: Trastornos oculares: ictericia ocular.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, flatulencia, náuseas. Trastornos generales y condiciones del sitio de administración fatiga. Trastornos hepato biliares: ictericia. Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, dolor de cabeza, mareos. Trastornos psiquiátricos: insomnio, sueños





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

anormales. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupciones cutáneas.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: 05AR09.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N20

Asimismo, la Sala recomienda declarar los principios activos Elvitegravir y Cobicistat como nuevas entidades químicas a la luz del Decreto 2085 de 2002

**3.12.27. ADEMPAS® 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 1.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 1.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 2.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20061396
Radicado : 14005967
Fecha : 24/01/2014
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg de riociguat.
Cada comprimido recubierto contiene 1.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 1.5 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de riociguat.

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,

Acta No. 05 de 2014

Página 739 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la ampliación y aclaración al concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.6., Teniendo en cuenta:

1. En la información enviada para evaluación se incluye la información para prescribir basada en la hoja de datos principales de la compañía – CCDS versión 01 del 15 de enero de 2013 (Folio 39 al 50) y del contenido del inserto basado en la hoja de datos principales de la compañía – CCDS versión 01 del 15 de enero de 2013 (Folios 51 al 80), con el objeto de que se aclare que esta información se aprueba.

2. Que las indicaciones del producto son:

- Tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS.
- Tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

Acta No. 05 de 2014

Página 740 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Teniendo en cuenta que dicha información es aclaratoria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son las conceptuadas mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.6., por lo anterior el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir a lo aprobado en el Acta mencionada.

3.12.28. VACUNA ANTIDIFTÉRICA Y ANTITETÁNICA ADSORBIDA PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES

Expediente : 20044791

Radicado : 2012016063

Fecha : 2014/02/03

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

Composición: Cada dosis humana de 0,5 mL contiene:

- Toxoide diftérico ≤ 5 Lf (≥ 2 UI)
- Toxoide tetánico ≥ 5 Lf (≥ 40 UI)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Para la vacunación primaria y la revacunación de adultos y adolescentes que manifiestan las contraindicaciones a la vacuna DTP.

La vacunación primaria y la revacunación de niños que tienen más de 7 años. Se ha reducido la cantidad del toxoide diftérico considerablemente para evitar reacciones alérgicas a la proteína del toxoide diftérico.

Después de un curso de inmunización primario de DTP o Td, se puede usar la vacuna adsorbida Td para adultos como dosis de refuerzo en intervalos de aproximadamente 10 años, pero con un plazo mínimo de un año entre las dosis. Esta vacuna puede sustituir la vacuna monovalente del toxoide tetánico (TT) con seguridad, incluso durante el embarazo.





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La vacuna puede ser segura y eficazmente administrada simultáneamente con las vacunas contra BCG, Sarampión, Polio (OPV e IPV), Hepatitis B, Fiebre Amarilla, Vacuna contra *Haemophilus Influenzae*- B y la Varicela.

Contraindicaciones: La vacuna no debe ser administrada a personas que manifestaron una reacción severa a una dosis previa de la vacuna de toxoide diftérico y tetánico.

Una historia de reacciones alérgicas o neurológicas sistémicas siguiente a la administración de una dosis previa de DT es una contradicción absoluta para su uso subsecuente.

La inmunización debe ser aplazada durante el curso de una enfermedad aguda. La vacunación de personas con enfermedad febril severa debe ser en general aplazada hasta que ellos se hayan recuperado. Sin embargo la presencia de enfermedades menores tales como infecciones respiratorias leves con o sin fiebre no debe impedir la vacunación.

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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 08 de 25 de febrero de 2013 numeral 3.1.3.14., en el sentido de conceptuar respecto a la Vía de administración del producto, debido a que no se incluyó dicho ítem dentro del concepto en el Acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.3.14., en el sentido de especificar que la Vía de administración para el producto de la referencia es: Intramuscular.

**3.12.29. CAPECITABINA 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS
CAPECITABINA 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20062189

Radicado : 2013052874

Fecha : 2014/01/31

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

Acta No. 05 de 2014

Página 742 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de capecitabina.

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de capecitabina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Capecitabina es prescrito por los médicos para el tratamiento de cáncer de colon, rectal, gástrico o de mama. Adicionalmente, Capecitabina es prescrito por los médicos para prevenir nuevas ocurrencias de cáncer de colon tras la remoción quirúrgica completa del tumor.

Capecitabina puede ser usado sólo o en combinación con otros agentes.

Contraindicaciones: No tome Capecitabina:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de Capecitabina. Usted debe informar a su médico si sabe que tiene alguna alergia o reacción excesiva a Capecitabina.
- Si usted es una mujer embarazada o está amamantando,
- Si tiene perturbaciones sanguíneas,
- Si usted tiene enfermedades hepáticas o problemas renales,
- Si usted tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), o
- Si usted se está tratando ahora o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o clases similares de sustancias como parte de una terapia contra el herpes zoster (varicela o herpes zoster).

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 aclarar lo referente al inserto del producto de la referencia, por cuanto en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.2.6, no se hace referencia al mismo; mientras que la información contenida en los folios 16 al 20, presentada por el interesado se encuentra el inserto. Además en el folio 15 figura la nota que solicita: Por favor junto con la evaluación aprobar el inserto. (Fecha última aprobación de Inserto abril de 2013).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral

Acta No. 05 de 2014

Página 743 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.2.6., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión abril de 2013, para el producto de la referencia.

3.12.30. PROTOS D 2 g/1.000UI GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20055839

Radicado : 2012136963

Fecha : 2014/01/28

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

Composición: Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio y 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Forma farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.

Hipercalcemia o hipercalcemia

Hipervitaminosis D.

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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 45 de 8, 9 y 10 de octubre de 2013, numeral 3.1.4.4., en el sentido de conceptuar respecto a la recomendación de la suspensión de uso de los productos con ranelato de estroncio encontrado en la EMA, con fecha 10/01/2014, situación informada verbalmente al grupo de farmacovigilancia. Adicionalmente al revisar en la EMA para productos con ingrediente activo

Acta No. 05 de 2014

Página 744 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(IFA) ranelato de estroncio en forma farmacéutica granulado, las indicaciones, contraindicaciones aprobadas en el acta mencionada presentan algunas diferencias, en tal sentido si la Comisión Revisora lo considera pertinente modificarlas:

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis severa en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones: Además de las reportadas en el acta 45 de 2013 numeral 3.1.4.4., incluir las siguientes:

Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Hipertensión arterial no controlada.

Embarazo

Lactancia

Finalmente, en el caso de que se modifiquen las indicaciones y/o contraindicaciones se debe solicitar al interesado que incluya los cambios que se aprueben tanto en el Inserto versión Noviembre 2012 como Resumen de las Características del Producto versión Noviembre 2012, recomendada su aprobación en el acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia se haga una revisión de las alertas internacionales sobre el principio activo Ranelato de Estroncio, con el fin de evaluar el balance riesgo/beneficio del mismo a la luz de la información clínica actual disponible.

3.12.31. STPASE®

Expediente : 20058208

Radicado : 2013007476

Fecha : 2013/01/28

Interesado : Advance Scientific de Colombia Ltda.

Acta No. 05 de 2014

Página 745 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada frasco vial contiene estreptoquinasa 1.500.000 U.I. y 750.000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia trombolítica en Infarto agudo del miocardio, Embolismo Pulmonar, coadyuvante en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, trombosis arterial y embolismo, oclusión de la cánula arteriovenosa.

Contraindicaciones: Debido a la terapia trombolítica se incrementa el riesgo de sangrado, la estreptoquinasa está contraindicada en las siguientes condiciones: Sangrado interno activo; reciente (dentro de 2 meses), accidente cerebrovascular, cirugía intracraneal o intraespinal; neoplasma intracraneal hipertensión incontrolable severa; desórdenes de coagulación incontrolables.

Fiebre: Aunque la estreptoquinasa es no pirogénica en las pruebas animales estándares, aproximadamente el 33% de los pacientes tratados con estreptoquinasa han mostrado un incremento en la temperatura corporal > 0.83 °C. El tratamiento sintomático es usualmente suficiente para aliviar el malestar

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.3.2., en el sentido de: 1. Incluir la posología para las dos concentraciones solicitadas, ya que solo fue incluida la posología para la concentración 1.500.000 U.I. 2. Expresar la concentración de tal forma que no quede lugar a dudas en cuanto a 750.000 U.I., ya que se puede entender que son 750 U.I., lo correcto sería 750.000 U.I. para que quede claro que son miles.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.3.2., en el sentido de aclarar la concentración del producto STPASE 750.000 U.I., siendo lo correcto: Cada frasco vial contiene estreptoquinasa 750.000 U.I. y no como allí aparece.

Adicionalmente la Sala solicita al interesado aclare la posología para la concentración 750.000 U.I. ya que solo fue incluida la posología para la concentración 1.500.000 U.I.

Acta No. 05 de 2014

Página 746 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.12.32. CAFEINNOVA® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20035302
Radicado : 2013101998
Fecha : 2013/09/10
Interesado : Cambridge Pharmaceutical S.A.S.

Composición: Cada vial por 3 mL de solución inyectable contiene cafeína citrato 60 mg Equivalente a Cafeína base 30 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la apnea primaria de los neonatos pretérmino. (Edad gestacional entre 28 y < 33 semanas).

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

Precauciones y advertencias: la apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Hay que descartar otras causas de apnea, determinar la concentración plasmática basal de cafeína de los recién nacidos tratados previamente con teofilina y en los recién nacidos cuyas madres consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto. Extremar la precaución si se administra citrato de cafeína a recién nacidos con trastornos convulsivos. El citrato de cafeína deberá usarse con precaución en los recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida.

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 aclarar el concepto emitido en el Acta No. 49 de 2013, numeral 3.13.24. para el inserto versión VIII 13, en el sentido de incluir el concepto emitido en Acta No. 62 de 2012, numeral 3.13.30. para el inserto del mismo producto considerando que el documento contiene la misma información en el literal Indicaciones y usos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 49 de 2013, numeral 3.13.24. en el





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sentido de indicar que la indicación para el producto de la referencia es la siguiente:

“Tratamiento de la apnea primaria de los neonatos pretérmino. (Edad gestacional entre 28 y < 33 semanas).”

3.12.33. RADICADO 14008568

Fecha : 2014/02/04

Interesado : Ministerio de Justicia y del Derecho

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora comentarios respecto a la propuesta de cambio de Dronabinol de la Lista Verde de 1971. Lo anterior en relación con la próxima Comisión de Estupefacientes, la cual se llevará a cabo en Viena-Austria, en donde se propondrá la reclasificación del Dronabinol, pasándolo del cuadro II al cuadro III de la Lista Verde de 1971.

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

Siendo las 13:00 horas del 28 de marzo de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria virtual y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 05 de 2014

Página 748 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 05 de 2014

Página 749 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR
Asesor de la Dirección General con asignación de funciones de la
Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Acta No. 05 de 2014

Página 750 de 750

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1