

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 21 PRIMERA PARTE

#### SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

18 Y 19 DE AGOSTO DE 2016

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR  
No aplica
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS
  - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE POSOLOGÍA
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
  - 3.12. ACLARACIONES
  - 3.13. INSERTOS
  - 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
  - 3.15. PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - virtual 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  
 Dr. Manuel José Martínez Orozco  
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

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

## 1. TEMAS A TRATAR

### ORDEN DEL DÍA

#### 2. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

#### 3. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

#### 4. TEMAS A TRATAR

##### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

##### 3.1.3.1. LUIVAC® TABLETAS

Expediente : 95003  
Radicado : 2015126026  
Fecha : 22/03/2016  
Interesado : Sygma Laboratories S.A.S  
Fabricante : Daiichi Sankyo Europe GmbH

Composición:

3 mg de Lisado bacteriano que contiene al menos  $1 \times 10^9$  gérmenes de cada una de las siguientes cepas:

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Branhamella catarrhalis*  
*Haemophilus influenzae*  
0,00001mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Infecciones recidivantes de las vías respiratorias como bronquitis, rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis y sus formas mixtas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, gastroenteritis aguda, pacientes con enfermedad autoinmune, embarazo.

Precauciones y Advertencias: Precauciones sobre el uso y advertencias. Si una infección del tracto respiratorio ocurre a pesar del tratamiento con luivac; esto no significa que luivac no eficaces para usted. El desarrollo de un aumento de la resistencia lleva algún tiempo. Por lo tanto, usted debe continuar tomando los comprimidos según las instrucciones. Usted debe preguntar a su médico si debe tomar medicamentos adicionales. Su médico debe recetar antibióticos, si va a tomar luivac simultáneamente. En todo caso, luivac no puede reemplazar un tratamiento con antibióticos

Reacciones adversas: Luivac es generalmente bien tolerado en ocasiones molestias gastrointestinales leves en su mayoría se han observado en las reacciones de los pacientes de piel muy sensibles (erupción) han ocurrido en casos raros. Si experimenta reacciones adversas a los medicamentos especialmente esos que no han sido mencionados en el inserto, informe a su médico o su farmacéutico.

Interacciones: Hasta la fecha no se ha observado la intolerancia entre luivac y otras drogas. Sin embargo si usted es tratado simultáneamente con medicamentos que suprimen fármacos inmunes o inmunosupresores de defensa, es posible que se observe una disminución del efecto de luivac.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños deben tomar 1 comprimido una vez al día por la mañana

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001350 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

**Composición:**

3 mg de Lisado bacteriano que contiene al menos  $1 \times 10^9$  gérmenes de cada una de las siguientes cepas:

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus mitis*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus pneumoniae*

*Branhamella catarrhalis*

*Haemophilus influenzae*

0,00001mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas

**Indicaciones:** Infecciones recidivantes de las vías respiratorias como bronquitis, rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis y sus formas mixtas.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a sus componentes, gastroenteritis aguda, pacientes con enfermedad autoinmune, embarazo.

**Precauciones y Advertencias:** Precauciones sobre el uso y advertencias. Si una infección del tracto respiratorio ocurre a pesar del tratamiento con luivac; esto no significa que luivac no eficaces para usted. El desarrollo de un aumento de la resistencia lleva algún tiempo. Por lo tanto, usted debe continuar tomando los comprimidos según las instrucciones. Usted debe preguntar a su médico si debe tomar medicamentos adicionales. Su médico debe recetar antibióticos, si va a tomar luivac simultáneamente. En todo caso, luivac no puede reemplazar un tratamiento con antibióticos

**Reacciones adversas:** Luivac es generalmente bien tolerado en ocasiones molestias gastrointestinales leves en su mayoría se han observado en las reacciones de los pacientes de piel muy sensibles (erupción) han ocurrido en casos raros. Si experimenta reacciones adversas a los medicamentos especialmente esos que no han sido mencionados en el inserto, informe a su médico o su farmacéutico.

**Interacciones:** Hasta la fecha no se ha observado la intolerancia entre luivac y otras drogas. Sin embargo si usted es tratado simultáneamente con medicamentos que suprimen fármacos inmunes o inmunosupresores de defensa, es posible que se observe una disminución del efecto de luivac.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y niños deben tomar 1 comprimido una vez al día por la mañana

**Vía de Administración:** Oral

**Condición de Venta:** Venta con fórmula médica

**Adicionalmente la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 2015126026.**

**3.1.3.2. FANHDI 250 UI Factor VIII antihemofílico  
FANHDI 500 UI Factor VIII antihemofílico  
FANHDI 1000 UI  
FANHDI 1500 UI**

Expediente : 201885/201884/20022505/20022502  
Radicado : 2016060843  
Fecha : 06/05/2016  
Interesado : Grifols Colombia, LTDA  
Fabricante : Instituto Grifols, S.A.

Composición: Cada vial contiene:

Factor VIII 250 UI  
Factor von Willebrand 300 UI  
(Proteínas totales  $\leq$ 90 mg)

Factor VIII 500 UI  
Factor von Willebrand 600 UI  
(Proteínas totales  $\leq$ 90 mg)

Factor VIII 1000 UI  
Factor von Willebrand 1200 UI  
(Proteínas totales  $\leq$ 90 mg)

Factor VIII 1500 UI

Factor von Willebrand 1800 UI  
(Proteínas totales  $\leq 135$  mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Hemofilia A:

Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A.

Enfermedad de von Willebrand:

Fanhdi está indicado para la profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con la enfermedad de von Willebrand (EVW) cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Experiencia en inmunotolerancia:

Se han recogido datos en Inducción a la Inmunotolerancia (IIT) de pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A que presentaban inhibidores contra el FVIII. Entre los 57 pacientes procedentes de un estudio retrospectivo y los 14 procedentes de estudios prospectivos se incluye un amplio espectro de pacientes con tratamiento primario y de rescate, con factores pronósticos variados para la obtención de la inmunotolerancia. Los datos indican que Fanhdi se usa para inducir inmunotolerancia. En aquellos pacientes en los que se logró tolerancia, los sangrados se pudieron prevenir o controlar mediante tratamiento profiláctico o a demanda usando concentrados de FVIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con cualquier producto proteico para administración intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de otras proteínas humanas, además de FVIII. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad al respirar, hipotensión y anafilaxia. Si se producen reacciones de este tipo, se recomienda interrumpir la administración del preparado y contactar inmediatamente con el médico.

En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para tratamiento del shock.

### Hemofilia A:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) es bien conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del FVIII. Esta actividad se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el método modificado de Nijmegen. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición a FVIII antihemofílico, siendo este riesgo más alto los primeros 20 días de exposición. Raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición. En los pacientes tratados con el FVIII humano de coagulación se debe controlar el posible desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas. Ver también sección Reacciones adversas.

### Enfermedad de von Willebrand:

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII. En pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, deberán monitorizarse los niveles de FVIII:C para evitar niveles excesivos sostenidos de FVIII:C en plasma, lo cual podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW existe riesgo de aparición de efectos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de los signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con EVW, especialmente aquellos pacientes con el tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de FVW:RCo en plasma, o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, deberá realizarse un ensayo para determinar la presencia de inhibidor de FVW. La terapia con FVW puede no ser efectiva en aquellos pacientes con altos niveles de inhibidor, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones.

- El análisis de cada donación y de las mezclas de plasma para detectar posibles virus o infecciones.
- La inclusión de una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus no envuelto de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmunológico está deprimido o que presentan algún tipo de anemia (p.e. con anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente/repetidamente concentrados de factor VIII derivado de plasma humano.

Cada vez que se le administre una dosis de Fanhdi, se recomienda dejar constancia del nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Rara vez se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de inyección, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad al respirar) en pacientes tratados con productos que contienen FVIII. En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Algunos pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el FVIII (inhibidores), lo que ocasiona una respuesta clínica insuficiente al tratamiento. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Los pacientes con la EVW, especialmente aquellos pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al FVW en muy raras ocasiones. Si dichos inhibidores aparecen, esta condición se manifestará en forma de una respuesta clínica inadecuada. Dichos anticuerpos pueden aparecer asociados a reacciones anafilácticas. Así pues, en aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas deberá evaluarse la presencia de inhibidores. En tales casos, se recomienda se contacte un centro de hemofilia especializado.

En aquellos pacientes que reciban un preparado de FVW que contenga FVIII, niveles excesivos de FVIII:C de forma sostenida podrían incrementar el riesgo de trastornos trombóticos.

En el uso de un preparado de FVW que contenga FVIII en pacientes con la EVW, existe el riesgo de que se produzcan trastornos trombóticos, particularmente en pacientes con riesgos clínicos o de laboratorio conocidos. Así pues, los pacientes con riesgo deben ser monitorizados ante la aparición de signos iniciales de trombosis. Debe iniciarse profilaxis contra tromboembolismo vascular, según recomendaciones vigentes.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver Precauciones de empleo adecuadas.

Si se observa cualquier reacción adversa, no descrita en este apartado, comuníquelo a su médico o farmacéutico.

#### Interacciones:

No se han observado interacciones del complejo FVIII/FVW humano con otros medicamentos.

#### Incompatibilidades:

Fanhdi no debe mezclarse con otros medicamentos.

Únicamente debe utilizarse el equipo para inyección que se suministra para evitar un posible error en el tratamiento como consecuencia de la adsorción del complejo FVIII/FVW a la superficie interna de cualquier otro equipo para inyección.

#### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemostáticos.

### Hemofilia A:

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para concentrados de factor VIII. La actividad plasmática de factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en un  $2,1 \pm 0,4\%$  de la actividad normal. La dosis necesaria se determina utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0,5$$

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente. Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%)(UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
--	--	---

#### Hemorragia

Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
--	---------	---

Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	<i>Repetir la administración cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.</i>
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<hr/>		
Cirugía		
<i>Menor</i>		
incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Mayor</i>		
	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la administración cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y continuar la terapia durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor VIII durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las administraciones. Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor VIII). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor VIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo para impedir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave deben administrarse dosis de 20 a 40 UI de factor VIII/kg de peso corporal a

intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos de administración o dosis más elevadas.

En los pacientes se debe controlar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deben realizarse ensayos para determinar la presencia de inhibidores de factor VIII. En pacientes con elevados niveles de inhibidor, puede ser que la terapia con factor VIII no sea efectiva y deban considerarse otras opciones terapéuticas. Dichas terapias deberán realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Enfermedad de von Willebrand:

Generalmente, 1 UI de FVW:RCo/kg eleva el nivel circulante del mismo aproximadamente en un 2%. Deben alcanzarse los niveles de FVW:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y de FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%).

Normalmente se recomienda 40 - 80 UI/kg de factor von Willebrand (FVW:RCo) y 20 - 40 UI/kg de FVIII:C para alcanzar la hemostasia.

Se puede necesitar una dosis inicial de 80 UI/kg de factor von Willebrand, especialmente en pacientes con el tipo 3 de la enfermedad de von Willebrand en que el mantenimiento de niveles adecuados puede necesitar dosis más elevadas que en otros tipos de la enfermedad de von Willebrand.

Se debe readministrar una dosis apropiada cada 12 - 24 horas. La dosis y la duración del tratamiento depende del estado clínico del paciente, del tipo y severidad de la hemorragia, y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

En el uso de un preparado de factor von Willebrand que contenga factor VIII, el médico que realiza el tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un aumento excesivo de FVIII:C. Después de 24 - 48 h de tratamiento, y para evitar un aumento excesivo de FVIII:C debe considerarse la reducción de la dosis y/o prolongación del intervalo en la administración de la dosis, o bien se debe considerar el uso de productos con factor von Willebrand que contengan un bajo nivel de factor VIII.

Vía de administración: intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario
- Inserto radicado bajo número 2016060843

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.3.3. STREPTONASE 750.000 UI  
STREPTONASE 1.500.000 UI**

Expediente : 19963213/19963211  
 Radicado : 2015113736  
 Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

Composición:

Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:  
 Estreptoquinasa 750.000 UI

Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:  
 Estreptoquinasa 1.500.000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

Contraindicaciones: Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacterial sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias:

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;
- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase<sup>®</sup> no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;
- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;
- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.

-Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- Reacciones alérgicas: pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilatóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como

dispnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser descontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase<sup>®</sup> o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.

- Otras reacciones: se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

Dosificación y Grupo Etario:

Infarto agudo de miocardio: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar: empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

Trombólisis a largo plazo: empiece con 250.000 U.I.

Trombólisis a corto plazo: 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

Trombólisis local: Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000580, generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada frasco-ampolla de 750.000 U.I. contiene:  
Estreptoquinasa 750.000 UI**

**Cada frasco ampolla de 1.500.000 U.I. contiene:  
Estreptoquinasa 1.500.000 UI**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar agudo masivo, oclusiones agudas arteriales por embolismo o trombosis.

**Contraindicaciones:** Hipertensión severa, defectos en la coagulación, diabetes hemorrágica, trauma o cirugía reciente, seis primeros meses de embarazo, infección streptococcica o endocarditis bacteriana sub-aguda, periodo menstrual, retinopatía diabética.

**Precauciones y Advertencias:**

**Advertencias:**

Este medicamento debe ser administrado con orientación y supervisión del médico con experiencia en tratamientos intensivos y solamente debe ser empleado en pacientes hospitalizados. Se debe evaluar el riesgo del tratamiento en los siguientes casos:

- Cualquier estado en que el sangrado representa un riesgo para la persona, o sea de difícil seguimiento como, por ejemplo, sangrados intestinales recientes, operaciones recientes, aborto, parto reciente, sangrado del sistema urinario y genital, sangrado en los ojos;
- Enfermedades pulmonares, diabetes mellitus, embarazo;
- En pacientes con trombosis venosa profunda, tratados por más de 14 días, en pacientes con infarto, tratados por más de 12 horas no se puede esperar respuesta en el tratamiento debido al riesgo del aumento de la resistencia a la estreptoquinasa, el uso del medicamento puede que no sea efectivo si es administrado en un plazo superior a 5 días de la primera administración;
- Puede también ocurrir un efecto reducido en pacientes con infecciones como faringitis, fiebre reumática aguda e inflamación aguda de los riñones.

Principales cuidados para el uso concomitante con otros medicamentos:

En general, Streptonase<sup>®</sup> no debe ser utilizado en pacientes que estén siendo tratados con los siguientes medicamentos:

- Alopurinol;
- Esteroides anabolizantes;
- Androgénicos;
- Hormonas de tiroides;
- Derivados del ácido propiónico;
- Fenilbutazona, indometacina;
- Tetraciclinas;
- Ácido valpróico;
- Tiouracil y
- Sulfonamidas.

Reacciones adversas:

- Hemorragias: pueden ser precipitadas, principalmente en lesiones locales. Si ocurren estas hemorragias, deben tomarse medidas necesarias para controlar la hemorragia. La interrupción prematura de la terapia no es necesaria en estos casos.

-Fueron reportadas hemorragias internas graves que envuelven lesiones gastrointestinales, hepáticas, genitourinarias, retro-peritoneales, ruptura esplénica y casos aislados de hemorragia intra-craniana con complicaciones (pudiendo presentar resultado fatal). Durante el tratamiento de infarto agudo de miocardio puede ocurrir en casos aislados, hemorragias en el pericardio, incluso ruptura miocárdica. En las complicaciones hemorrágicas serias puede ser administrado un inhibidor de proteínas, por ejemplo la aprotinina, en las dosis: inicial 500.000 U.I.C. por hora, o si es necesario, hasta 1.000.000 U.I.C. acompañada de 50.000 U.I.C. por hora hasta detener la hemorragia.

En seguida, se recomienda una combinación con anti-fibrinolíticos sintéticos.

- **Reacciones alérgicas:** pueden ocurrir reacciones inmediatas – Reacciones alérgicas-anafilácticas y anafilactóides, respectivamente con eritema, rubor, urticaria, así como dispnea y bronco-espasmo. Exantema generalizado puede ser generalmente tratado con corticosteroides por vía intravenosa, reacciones tardías: En casos aislados, enfermedad del suero, artritis, vasculitis, nefritis y síntomas neuro-alérgicos (polineuropatía, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) fueron relatadas en coincidencia temporal de la administración de estreptoquinasa. En caso de que ocurra una reacción alérgica, la infusión debe ser discontinuada y el tratamiento con corticosteroides, anti-histamínicos y, caso sea necesario, adrenalina debe ser administrada. Después de que los síntomas desaparezcan, el tratamiento con Streptonase® o fibrinolíticos homólogos puede ser continuado. Para el tratamiento de choque anafiláctico, se debe inyectar inmediatamente adrenalina por vía intravenosa lentamente, y adicionalmente altas dosis de corticosteroides por inyección, restaurar el volumen y oxigenar.
- **Otras reacciones:** se puede observar en el principio del tratamiento queda en la presión arterial, taquicardia o bradicardia, cefaleas o dolor en las espaldas, disturbios gastrointestinales, dolor muscular, escalofríos y aumento de la temperatura, astenia, mal-estar, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas, edema pulmonar.

#### Interacciones:

No se recomienda una dosis de estreptoquinasa en combinación con heparina, debido a que dosis concomitantes de estas drogas pueden causar hemorragias. Drogas que afecten la función plaquetaria, como preparaciones con ácido salicílico, pirazolona o derivados de indol, no deben ser administrados conjuntamente con estreptoquinasa debido al aumento del riesgo de hemorragias.

#### Dosificación y Grupo Etario:

**Infarto agudo de miocardio:** 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa dentro de una hora, después de la aparición de los síntomas. Se puede asociar al ácido acetilsalicílico 160 mg por día durante un mes.

**Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar:** empiece el tratamiento lo más rápido posible, pues su eficacia es cuestionable cuando se empieza el tratamiento 14 días después de la aparición de los síntomas.

**Trombólisis a largo plazo:** empiece con 250.000 U.I.

**Trombólisis a corto plazo:** 1.500.000 U.I. de estreptoquinasa por hora.

**Trombólisis local:** Aplicación intra-arterial, con dosis en bolo de 1000 a 2000 U.I. de estreptoquinasa en intervalos de 3 a 5 minutos. No exceda 120.000 U.I.

#### Vía de Administración: Intravenosa, intracoronaria o intraarterial

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos junto con el Registro Sanitario con el fin de generar información poscomercialización robusta que se pueda relacionar con la información de seguridad del producto.

#### 3.1.3.4. GAMMARAAS 5%

Expediente : 19963035  
 Radicado : 2015125804  
 Fecha : 31/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
 Fabricante : Shanghai Raas Blood Products, LTD.

Composición: Cada vial de 100mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana virus inactivada

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea - inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillan barré Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: Personas que tienen una respuesta sistémica anafiláctica o severa a la inmunoglobulina o tienen antecedentes de otras reacciones alérgicas severas. Personas con deficiencia selectiva de IgG que tienen anticuerpos anti IgG

Precauciones y advertencias:

- \* Debe administrarse solo por vía Intravenosa
- \* Si se requiere dilución, debe diluirse con inyección de Dextrosa al 5% , sin embargo se debe tener cuidado en pacientes diabéticos.
- \* El producto no debe utilizarse si la dilución parece turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o hay alguna grieta en la botella o el producto ya esta vencido.
- \* El frasco aspirado debe usarse para una sola infusión y no debe usarse para otra infusión o para otros pacientes.
- \* Se debe tener precaución con el desorden severo álcali metabólico.

\* Se debe tener precaución en mujeres embarazadas o las mujeres o que probablemente van a quedar embarazadas. Si se requiere la administración el curso de la administración debe ser estrictamente monitoreado por un medico.

Reacciones adversas:

En general la incidencia de reacciones adversas es rara. Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y nauseas. Estas reacciones a menudo se relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario. Los pacientes por lo general pueden recuperarse por si mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por si mismos en 24 horas.

Interacciones: Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos

Dosificación y grupo etario:

La dosis de Gamaraas debe ser prescrita por el medico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal) , dosis de mantenimiento : 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes)
- Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
- Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal ) / día por 2 a 3 días
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome e de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.

Vía de administración: IV - Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016001852 generado por concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.3., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para seguir con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial de 100mL contiene 5 g de inmunoglobulina humana virus inactivada

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral inmunodeficiencia secundaria trasplante alogénico de médula ósea - inmunomodulación púrpura trombocitopénica idiopática síndrome de guillan barré Enfermedad de Kawasaki

**Contraindicaciones:** Personas que tienen una respuesta sistémica anafiláctica o severa a la inmunoglobulina o tienen antecedentes de otras reacciones alérgicas severas. Personas con deficiencia selectiva de IgG que tienen anticuerpos anti IgG

**Precauciones y advertencias:**

- \* Debe administrarse solo por vía Intravenosa
- \* Si se requiere dilución, debe diluirse con inyección de Dextrosa al 5% , sin embargo se debe tener cuidado en pacientes diabéticos.
- \* El producto no debe utilizarse si la dilución parece turbia o contiene algún sedimento o material extraño, o hay alguna grieta en la botella o el producto ya esta vencido.
- \* El frasco aspirado debe usarse para una sola infusión y no debe usarse para otra infusión o para otros pacientes.
- \* Se debe tener precaución con el desorden severo álcali metabólico.
- \* Se debe tener precaución en mujeres embarazadas o las mujeres o que probablemente van a quedar embarazadas. Si se requiere la administración el curso de la administración debe ser estrictamente monitoreado por un medico.

**Reacciones adversas:**

En general la incidencia de reacciones adversas es rara. Los síntomas reportados incluyen dolor de cabeza, palpitación y nauseas. Estas reacciones a menudo se

relacionan con la tasa de infusión y las diferencias individuales. Las reacciones a menudo son leves y ocurren una hora después de la infusión, de modo que se recomienda se monitoreen periódicamente las condiciones generales y signos vitales del paciente durante el curso de la infusión; la infusión debe reducirse o suspenderse si es necesario. Los pacientes por lo general pueden recuperarse por sí mismos sin tratamientos específicos. Pocos pacientes pueden tener las reacciones adversas indicadas después de la infusión y por lo general también pueden recuperarse por sí mismos en 24 horas.

**Interacciones:** Se debe administrar por vía intravenosa separada, no debe administrarse con otros medicamentos

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis de Gamaraas debe ser prescrita por el médico. La dosis recomendada es:

- Inmunodeficiencia primaria: primera dosis 400mg/Kg (peso corporal) , dosis de mantenimiento : 200 – 400 mg/Kg (peso corporal, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el nivel de IgG sérico, se recomienda una vez al mes)
- Púrpura trombocitopenia idiopática (ITP): 400mg /Kg (peso corporal) como una sola infusión, el intervalo de tiempo de la administración depende de la condición del paciente y el recuento plaquetario, se recomienda una vez por semana.
- Infecciones Severas: 200 – 400 mg / Kg (peso corporal ) / día por 2 a 3 días
- Síndrome de Kawasaki: en 10 días del curso del síndrome de Kawasaki, 2.0 g/Kg (peso corporal) que se pueden administrar como una sola infusión.

Vía de administración: IV - Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Sin embargo, la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de gestión de riesgos junto con el Registro Sanitario con el fin de generar información poscomercialización robusta que se pueda relacionar con la información de seguridad del producto.

**3.1.3.5. ENOXATAL<sup>®</sup> (ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg/0,4 mL)  
 ENOXATAL<sup>®</sup> (ENOXAPARINA SÓDICA 60 mg/0,6 mL)  
 ENOXATAL<sup>®</sup> (ENOXAPARINA SÓDICA 80 mg/0,8 mL)**

Expediente : 20013938

Radicado : 2015105581/2016016543  
 Fecha : 19/01/2016  
 Fecha CR : 02/02/2016  
 Interesado : Vitalis S.A.C.I.  
 Fabricante : Gland Pharma Limited

#### Composición:

Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL  
 Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL  
 Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Enoxatal es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicado en:

- Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado.
- La profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en la cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla o en pacientes médicos con movilidad severamente limitada durante la enfermedad aguda (Enoxatal 20 mg y Enoxatal 40 mg)
- Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis. (Enoxatal 60 mg 6.000 UI; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar).  
Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda aguda sin embolia pulmonar, cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg)
- Tratamiento de las complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, administrada conjuntamente con ácido acetilsalicílico (aspirina). (Enoxatal 60 mg; Enoxatal 80 mg )
- Tratamiento de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST (IAMcEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP).

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento [alcohol bencílico (para la formulación de multidosis solamente)].
  - Hipersensibilidad a la heparina o sus derivadas incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular o productos de cerdo
  - Trombocitopenia con una prueba in vitro positiva para anticuerpo antiplaquetario en presencia de enoxaparina sódica
  - Hemorragias intensas activas o condiciones de alto riesgo de hemorragia incontrolada, incluyendo ictus hemorrágico reciente.
  - Historia de trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
  - Endocarditis séptica.

#### Precauciones y Advertencias:

- No administrar por vía intramuscular.
- Hemorragias  
Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo.  
En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado.
  - No intercambiar Enoxatal con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.
  - Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
  - Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este

riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.
- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con aclaramiento de creatinina <30ml/min, son necesarias consideraciones adicionales debido a que la eliminación de enoxaparina es más prolongada; se debe considerar duplicar el tiempo de retirada de un catéter, al menos 24 horas para la dosis más baja de enoxaparina prescrita (20 mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1 mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.
  - Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.
- Hemorragia en pacientes de edad avanzada  
En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.
  - Insuficiencia renal  
En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, ya que, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada en estos pacientes.  
Aunque no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una cuidadosa monitorización clínica
  - Pacientes de bajo peso  
En mujeres de bajo peso corporal (menos de 45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (menos de 57 kg) se ha observado un aumento de la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en la profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto se recomienda una cuidadosa monitorización clínica en estos pacientes.
  - Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado completamente la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) y no existe ningún consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea  
Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxatal. Es importante conseguir la hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxatal endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxatal continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.
- Válvulas protésicas cardíacas  
El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.
- Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas  
El uso de Enoxatal como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

– Pruebas de laboratorio

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas.

A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica.

– Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina.

Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

En pacientes con historia de trombocitopenia tras un tratamiento con heparina, con o sin trombosis, la enoxaparina debe ser utilizada con extrema precaución. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede durar varios años. Si se sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, un test *in vitro* de agregación plaquetaria tiene un valor predictivo limitado. La decisión de utilizar enoxaparina en tales casos debe realizarse consultando con un experto en el campo.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después

de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $> 1/10$ ); frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia "no conocida".

#### Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia.

#### Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Hemorragia\*. Raras: Hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia\*.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Hemorragia\*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q: Frecuentes: Hemorragia\*. Raras: Hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia\*. Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitonea<sup>1</sup>.

\*: Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

<sup>1</sup>En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

### Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos: Muy frecuentes: Trombocitosis\*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis\*. Frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Trombocitosis\*, Trombocitopenia. Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.

\* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas\*\*)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema  
Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes:  
Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección\*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias: Raras: Hipercaliemia.

\*; tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

\*\* : niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxatal después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico  
Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso  
Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares  
Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático
  - Anemia hemorrágica
  - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades
  - Eosinofilia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
  - Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas). Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica
  - Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina)
    - Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.
  - Alopecia.
- Trastornos hepatobiliares
  - Lesión hepática hepatocelular
  - Lesión hepática colestásica.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
  - Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

#### Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

#### Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

**Advertencia:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa.

**1. En pacientes quirúrgicos:**

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina es de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención

La duración de la profilaxis coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Los datos clínicos apoyan su utilización durante un periodo máximo de 4 semanas.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea.

**2. En pacientes no quirúrgicos:**

En pacientes de riesgo moderado la posología será de 20 mg (2.000 UI) una vez al día, en inyección subcutánea, y en pacientes de riesgo elevado de 40 mg (4.000 UI) una vez al día en inyección subcutánea.

La duración del tratamiento coincidirá con la duración del riesgo tromboembólico venoso, según la estimación del médico. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento de 7 a 10 días, en base a los datos de los estudios clínicos realizados, que incluyeron únicamente pacientes inmovilizados por enfermedad aguda.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea en la hemodiálisis:

- En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una dosis de 0,6 a 1 mg/kg (60 - 100 UI/kg) en la línea arterial del circuito de diálisis, al comienzo de la sesión [0,8 a 1 mg (80- 100 UI/kg) para los casos de flujos bajos, unipunción, o diálisis superior a 4 horas]. En general, para un paciente tipo de unos 60 kg de peso, una dosis de 40 mg (4.000 UI) es eficaz y bien tolerada. En caso de aparición de anillos de fibrina, se practicará una nueva inyección de 0,5 a 1 mg/kg (50 - 100 UI/kg), en función del tiempo que reste hasta el final de la diálisis.
- En pacientes de alto riesgo hemorrágico (en particular diálisis pre o post-operatorias), o que presenten un síndrome hemorrágico en evolución, las sesiones de diálisis se podrán efectuar utilizando una dosis de 0,4 - 0,5 mg/kg (40 - 50 UI/kg) (bipunción) o de 0,5 - 0,75 mg/kg (50 -75 UI/kg) (unipunción).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida (con o sin embolia pulmonar):

La administración de Enoxatal debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día, Tanto en los pacientes hospitalizados como ambulatorios, la terapia con warfarina sódica debe iniciarse cuando sea apropiado (usualmente dentro de las 72 horas de iniciado Enoxatal). En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

- La dosis recomendada de Enoxatal es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con aspirina por vía oral (de 100-325 mg una vez al día, a menos que este contraindicado)
- En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

Tratamiento Infarto de Miocardio Agudo con elevación del segmento ST:

La dosis recomendada de Enoxatal es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la

sección de Pacientes de edad avanzada en Observaciones generales. Todos los pacientes deben recibir aspirina tan pronto como se detecta que tienen STEMI, y deben ser mantenidos con 75 a 325 mg una vez al día, a menos que esté contraindicado.

Cuándo se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), Enoxatal deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Enoxatal puede administrarse de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (aspirina).

La duración recomendada del tratamiento con Enoxatal es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero).

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis de Enoxatal SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg de Enoxatal.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg por SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis).

Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Niños: la seguridad y la eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia hepática: en estos pacientes no se necesita ningún ajuste posológico a las dosis usadas en la profilaxis.

Insuficiencia renal:

- **Insuficiencia renal grave:**

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida y en el tratamiento de la angina inestable e

infarto agudo de miocardio sin onda Q, e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida:

Posología estándar:

1,5 mg/kg SC una vez al día.

1 mg/kg SC dos veces al día.

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q

Posología estándar:

1 mg/kg SC dos veces al día

Insuficiencia renal grave:

1 mg/kg SC una vez al día

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años

Posología estándar:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)

Insuficiencia renal grave:

30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1 mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC).

Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años

Posología estándar:

0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC).

Insuficiencia renal grave:

1mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa)

Posología estándar:

40 mg SC una vez al día

Insuficiencia renal grave:

20 mg SC una vez al día

Posología estándar:

20 mg SC una vez al día  
 Insuficiencia renal grave:  
 20 mg SC una vez al día

Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis.

- Insuficiencia renal leve o moderada  
 Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) o leve (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural

Para pacientes que estén recibiendo anestesia espinal/epidural, ver sección 4.4: Anestesia espinal/epidural.

Forma de Administración:

Inyección subcutánea:

Enoxatal se administra en forma de inyección subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda (con o sin embolia pulmonar), tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Técnica para la inyección subcutánea:

La inyección debe ser administrada preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxatal se administra por inyección subcutánea profunda. Cuando se usan jeringas precargadas de 20 mg y 40 mg no expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de fármaco. La administración debe ser de forma alterna entre la izquierda y derecha de la pared abdominal anterolateral o posterolateral.

La aguja debe ser introducida en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre el pulgar y el índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración.

Inyección IV en bolo:

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El tratamiento se inicia con una sola inyección vía endovenosa en bolo e inmediatamente seguido por una inyección subcutánea.

Técnica de Inyección para bolo intravenoso (sólo para la indicación de IAMEST agudo):

Enoxaparina sódica debe ser administrada a través de una línea intravenosa. No debe ser mezclado ni co-administrado con otros fármacos. Para evitar la posible mezcla de Enoxatal con otros medicamentos, el acceso intravenoso escogido debe ser limpiado

con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa de forma previa y posteriormente a la administración del bolo de Enoxatal para así limpiar el puerto del fármaco. Enoxatal puede ser administrado con seguridad en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua.

Para el bolus inicial de 30 mg, utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Entonces la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Se recomienda diluir el fármaco en 3 mg/ml para asegurar con exactitud el pequeño volumen que debe inyectarse.

Para obtener una solución de 3 mg/ml, utilizando una jeringa precargada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de infusión de 50 ml (i.e. usando o una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa en agua) de la siguiente manera:

Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y deséchelo. Inyecte la totalidad del contenido de la jeringa de 60 mg de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraiga con una jeringa el volumen requerido de solución diluida en la línea intravenosa.

Una vez realizada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula (Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1) o utilizando la tabla de abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso.

Peso (kg)	Dosis requerida (0,3 mg/kg) (mg)	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 3 mg/ml (ml)
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5

70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

#### Inyección línea arterial:

Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de un trombo en la circulación extra-corpórea durante hemodiálisis.

No debe ser administrado vía intramuscular.

La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intravascular durante hemodiálisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica- Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015013180 generado por concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2015, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

Adicionalmente el interesado presenta alcance mediante radicado 2016016543 al radicado de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto para ser revisado con el radicado 2016016543 del 12/02/2016

#### 3.1.3.6. ENOXALOW

Expediente : 20007984  
Radicado : 2015113723

Fecha : 02/03/2016  
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S  
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A

#### Composición:

Cada Jeringa prellenada contiene:

	Enoxalow 20mg/0,2mL	Enoxalow 40mg/0,4mL	Enoxalow 60mg/0,6mL	Enoxalow 80mg/0,8mg
Enoxaparina sódica	20mg	40mg	60mg	80mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda ya establecida con o sin embolia pulmonar;
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas, asociadas a cirugía ortopédica o a cirugía general
- Profilaxis de la tromboembolia venosa y recidivas en cama debido a enfermedades agudas, incluyendo insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves y enfermedades reumáticas.
- Prevención de la coagulación del circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis en pacientes renales crónicos.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica;
- Endocarditis bacteriana aguda o pacientes portadores de endocarditis y prótesis valvular;
- Alteraciones graves de la hemostasis;
- Lesiones orgánicas que lleven al sangrado;
- Trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina;
- Úlcera gastroduodenal activa;
- Accidente cerebrovascular reciente, con excepción de la existencia de embolización sistémica;
- Asociación con agentes antiplaquetarios (ticlopidina, salicilatos, dipiridamol) y antiinflamatorios no hormonales.

#### Precauciones y Advertencias:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
 Carrera 10 N.º 64/28  
 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 21 de 2016 Primera Parte SEMPB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

### Advertencias:

La enoxaparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Así como ocurre con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangrado con el uso de enoxaparina sódica.

En pacientes con bajo peso (mujeres <45kg y hombres <57kg) el uso de la enoxaparina sódica, sin que la dosis profiláctica haya sido ajustada de acuerdo al peso, puede resultar en mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se aconseja realizar control clínico.

Insuficiencia de los riñones: en pacientes con insuficiencia renal severa, el ajuste de la dosis es recomendado.

Insuficiencia del hígado: debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cuidado en pacientes con insuficiencia del hígado.

### Precauciones:

La enoxaparina sódica debe ser usada con cuidado en pacientes con alto riesgo de hemorragia mencionada a continuación: antecedentes de úlcera del estómago o del duodeno; mal funcionamiento del hígado; derrame reciente; presión arterial muy elevada, no controlada y sin tratamiento; pacientes diabéticos con problemas en los ojos; pacientes que hicieron operación reciente de ojos y de los nervios.

Ante la ocurrencia de sangrado, el origen de éste debe ser investigado y el tratamiento adecuado debe ser instituido.

Puede ocurrir trombocitopenia, en general entre el 5° y 21° día después del inicio del tratamiento. Se debe por lo tanto, realizar el recuento plaquetario antes del inicio y regularmente durante el tratamiento con enoxaparina sódica. Si el valor del recuento plaquetario cae entre 30 y 50%, el tratamiento debe ser suspendido. Así como con otros anticoagulantes, se han relatado casos de hematoma intra-espinal con el uso de enoxaparina sódica junto con anestesia espinal/peridural, que puede resultar en parálisis prolongada o permanente. Esos eventos son raros con el uso de dosis de hasta 40mg/día de enoxaparina sódica. En dosis superiores el riesgo está aumentado, bien como en casos de uso concurrente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, uso de catéter epidural postoperatorio, traumatismos o punciones espinales repetidas.

El uso de Enoxalow<sup>®</sup> así como de otras enoxaparinas sódicas no fue adecuadamente estudiado para casos de trombo profilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Han sido relatados casos aislados de trombosis con prótesis valvulares cardíacas en pacientes con prótesis mecánicas valvulares que recibieron enoxaparina para trombo profilaxis. Algunos de estos casos fueron en gestantes en las que la trombosis resultó en óbitos materno y fetal. Gestantes con prótesis mecánicas valvulares cardíacas pueden presentar mayor riesgo para tromboembolismo.

La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extremo cuidado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por la heparina, con o sin trombosis. El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir por varios años. En caso de sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas in vivo de agregación plaquetaria tienen valor predictivo limitado. La decisión del uso de enoxaparina sódica en dichos casos debe ser tomada por un especialista.

#### Reacciones adversas:

- Hemorragia: a ejemplo de lo que puede ocurrir con otros anticoagulantes puede surgir sangrado en la presencia de factores de riesgo asociados como por ejemplo, lesiones orgánicas que pueden llevar al sangrado, procedimientos quirúrgicos, la utilización concomitante de determinados medicamentos. Se debe investigar el origen del sangrado y adoptar el tratamiento adecuado. Sangrados intensos vienen siendo descritos, incluso retroperitoneal e intracraneal, algunos de los cuales fatales. También se han relatado hematomas intra-espinales con el uso de la enoxaparina sódica y anestesia espinal/ epidural o punción espinal. Estas reacciones pueden provocar varios grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis por tiempo prolongado o permanente.
- Trombocitopenia: han sido descritos casos de trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de tratamiento, así como casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis. En algunos casos, ocurrió complicación de la trombosis con infarto o isquemia de extremidad.
- Reacciones locales: dolor, hematoma, irritación local después de la administración subcutánea. En raras ocasiones se han relatado casos de aparición de nódulos inflamatorios endurecidos. En general, estos desaparecieron después de algunos días y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

También fue rara la ocurrencia de necrosis cutánea en el local de aplicación de heparina y de heparina de bajo peso molecular. Esta reacción es, generalmente, precedida por púrpura o placas eritematosas.

- Otras reacciones: a pesar de raras, han sido descritas reacciones alérgicas cutáneas (erupción bullosa) y reacciones anafilactoides. También se han relatado elevaciones asintomáticas y reversibles, afectación de los recuentos plaquetarios y en los niveles de enzimas hepáticas.

#### Interacciones:

Se recomienda la interrupción del uso de medicamentos que afecten la hemostasis antes del inicio del tratamiento con enoxaparina sódica, a menos que su uso sea estrictamente indicado, tales como:

- Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y otros AINEs, incluyendo el cetorolaco;
  - Dextrano 40, ticlopidina y clopidogrel;
  - Glicocorticoides sistémicos;
  - Agentes trombolíticos y anticoagulantes;
  - Otros agentes antiplaquetarios, incluyendo los antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa.
- En caso de indicación del uso de cualquier una de estas asociaciones, se debe utilizar Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) bajo monitoreo clínico y de laboratorio apropiado.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Dosificación:

##### Adultos

1. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y recaídas y en la profilaxis de la tromboembolia pulmonar.

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) se determina por la predisposición individual a ocurrir la tromboembolia venosa en situaciones desencadenantes tales como cirugía, inmovilización prolongada y trauma, entre otras. De este modo, se consideran en riesgo moderado los individuos que presenten los siguientes factores de predisposición: edad superior a 40 años, obesidad, várices de los miembros inferiores, neoplasia distal, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, estrogenoterapia, puerperio, infecciones sistémicas, entre otros. Se consideran en alto riesgo los individuos con antecedentes de tromboembolia venosa previa, neoplasia abdominal o pélvica, cirugía ortopédica mayor de los miembros inferiores, entre otros.

#### Administración por vía subcutánea

##### Pacientes quirúrgicos:

- En pacientes que presenten riesgo moderado de tromboembolia (por ejemplo: cirugía abdominal), la profilaxis se obtiene con la dosis recomendada de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 20 mg una vez al día por vía subcutánea. En la cirugía general, la primera inyección debe administrarse 2 horas antes de la intervención quirúrgica.

- En pacientes con alto riesgo de tromboembolia (por ejemplo: cirugía ortopédica), la profilaxis de la tromboembolia se obtiene con sólo una inyección diaria subcutánea de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) 40 mg (0,4 ml - correspondiente a 4.000 U.I. anti-Xa). La primera inyección debe aplicarse 12 horas antes de la intervención.

La duración del tratamiento depende de la persistencia del riesgo tromboembólico, en general, hasta la deambulación del paciente (como promedio, de 7 a 10 días después de la intervención). Puede ser apropiada una duración de tratamiento más prolongada en algunos pacientes y éste debe continuarse mientras haya riesgo de tromboembolia venosa y hasta la deambulación del paciente.

Se ha comprobado que la administración única diaria de 40 mg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) por 3 semanas además de la profilaxis inicial (en general,

después del alta hospitalaria) ha sido beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Pacientes clínicos:

La dosis recomendada para pacientes clínicos es de 40 mg de enoxaparina sódica, una vez al día, administrados por vía subcutánea. La duración del tratamiento debe ser de, por lo menos, 6 días, y debe continuarse hasta la deambulación total del paciente, por un período máximo de 14 días.

## 2. Prevención de la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis

Administración por vía intravenosa:

La dosis recomendada es de 1 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) inyectada en la línea arterial del circuito, al inicio de la sesión de hemodiálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para una sesión con duración de 4 horas. En el caso de aparición de anillos de fibrina o de una sesión más larga que lo normal debe administrarse una dosis complementaria de 0,5 a 1,0 mg/Kg de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica). En pacientes con alto riesgo hemorrágico, la dosis debe reducirse a 0,5 mg/Kg cuando el acceso vascular sea doble o a 0,75 mg/Kg cuando el acceso vascular sea simple.

## 3. Tratamiento de la trombosis venosa profunda

La posología de Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) recomendada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda es de 1,5 mg/kg, una vez al día o 1 mg/kg, dos veces al día, administrados por vía subcutánea. Para pacientes con tromboembolia complicada, se recomienda la dosis de 1 mg/kg, dos veces al día.

La enoxaparina sódica es prescrita generalmente por un período medio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con Enoxalow<sup>®</sup> (enoxaparina sódica) debe mantenerse hasta el inicio del efecto terapéutico del anticoagulante oral, medido a través del tiempo de protrombina o del INR (de 2 a 3).

Poblaciones Especiales:

Ancianos:

No es necesario realizar un ajuste posológico en ancianos, a no ser que haya perjuicio de la función renal.

Niños:

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal grave: es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, ya que la exposición a la enoxaparina sódica está significativamente aumentada en esta población.

Para uso terapéutico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
1mg/kg, dos veces al día	1mg/kg una vez al día
1,5 mg/kg una vez al día	1mg/kg una vez al día

Para uso profiláctico, se recomiendan los siguientes ajustes posológicos:

Dosis Estándar	Insuficiencia Renal Grave
40 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día
20 mg , una vez al día	20 mg , una vez al día

Estos ajustes posológicos no se aplican en la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: aunque no se recomienda realizar ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min), es aconsejable llevar a cabo una vigilancia clínica cuidadosa.

Insuficiencia hepática:

Debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomienda cautela en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: IV/SC

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000579 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario
- Inserto versión 7000183-03

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.3.7. ENOXPAR® INYECTABLE

Expediente : 20099025  
 Radicado : 2015123605  
 Fecha : 01/03/2016  
 Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
 Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.2 mL contiene 20 mg de enoxaparina sódica equivalente a 2000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.4 mL contiene 40 mg de enoxaparina sódica equivalente a 4000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.6 mL contiene 60 mg de enoxaparina sódica equivalente a 6000 U.I (10%)

Cada jeringa prellenada por 0.8 mL contiene 80 mg de enoxaparina sódica equivalente a 8000 U.I (10%)

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones: Anticoagulante usado en profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetilsalicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular, hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ECV hemorrágico reciente.

Precauciones y Advertencias:

No administré el fármaco por vía intramuscular.

El uso intravascular está indicado solamente en hemodiálisis. Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

- **General:** Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no deben ser intercambiadas unidad por unidad, ya que ellas difieren en su proceso de fabricación, peso molecular, actividad anti-Xa específica, unidades y dosificación. Esto provoca diferencias en farmacocinética y actividades biológicas asociadas (ej. Actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y seguir las instrucciones de uso específico de cada heparina de bajo peso molecular.
- **Hemorragias:** Al igual que con otros anticoagulantes, el sangrado puede ocurrir en cualquier sitio. Si el sangrado ocurre, el origen de la hemorragia deberá ser investigado e instituido el tratamiento apropiado. Debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como hemostasis alterada antecedentes de úlcera péptica, evento cerebrovascular isquémico reciente, hipertensión arterial severa no controlada, retinopatía diabética neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente, uso concomitante con medicamentos que alteren la hemostasis, antecedente de trombocitopenia inducida por heparina con o sin trombosis, en procedimientos de revascularización coronaria por vía percutánea.
- **Hemorragias en ancianos:** Los ancianos pueden estar expuestos a mayor riesgo de complicaciones por sangrado, con rangos de dosis terapéuticas. Realizar un cuidadoso control clínico.
- **Pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas:** Se han reportado casos aislados de trombosis valvular en pacientes embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo. El uso de enoxaparina sódica en pacientes y mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, dependerá del balance riesgo/beneficio.
- **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento en el riesgo de sangrado. En caso de deterioro renal severo, (depuración de creatinina < 30 mL/min) es recomendable ajustar la dosis en los rangos de dosificación terapéutica y profiláctica. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.
- **Peso corporal:** En mujeres de bajo peso (<45Kg) y hombres de bajo peso (<57 Kg) se recomienda un estricto monitoreo clínico.

- Trombocitopenia inducida por heparina: Monitoreo de plaquetas: La enoxaparina sódica debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparinas. Se recomienda efectuar el conteo de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se confirma una disminución significativa en el conteo de plaquetas (de 30 a 50% del valor inicial), debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica, y cambiar la terapia al paciente.
- Pruebas de laboratorio: A dosis mayores puede presentarse un incremento en el PTTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y del TCA (tiempo de coagulación activado). Los incrementos en el PTTa y el ACT no están correlacionados en forma lineal con un incremento en la actividad antitrombótica de la enoxaparina sódica y por lo tanto no son métodos adecuados ni confiables para monitorear la actividad de la enoxaparina sódica.
- Anestesia espinal y/o epidural: Al igual que con otros anticoagulantes, se han reportado casos de hematoma espinal con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural. Estos eventos son raros con dosis de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día, o menores. El riesgo es mayor con dosis mayores de enoxaparina sódica, con el uso de catéteres permanentes postoperatorios o con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasis, tales como los AINEs. El riesgo parece incrementarse también por la punción espinal repetida o traumática. Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/ analgesia epidural o espinal debe ser considerado el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. La colocación y remoción del catéter debe ser realizada preferentemente cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina es bajo, debe ser demorada por 10 a 12 horas después de la administración de dosis profilácticas de enoxaparina sódica para trombosis venosa profunda, mientras que los pacientes que reciben altas dosis de enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día ó 1.5 mg/kg una vez al día) requerirán mayor tiempo antes de la siguiente administración (24 horas). La dosis subsiguiente de enoxaparina sódica debe ser administrada no antes de 2 horas después de la remoción del catéter. Si el médico decide administrar anticoagulantes en el contexto de una anestesia peridural/ espinal, se requiere extrema vigilancia y monitoreo frecuente del estado neurológico del paciente, para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico, como dolor lumbar en línea media, déficit sensorial y motor (debilidad o disminución de la percepción cutánea de los miembros inferiores) y la disfunción intestinal o vesical.
- Procedimiento de resvascularización coronaria percutánea: Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado luego de instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, el catéter para el acceso vascular debe permanecer en el sitio por 6 a 8 horas luego de una dosis subcutánea de enoxaparina sódica. La siguiente dosis programada debe ser administrada no antes de 6 a 8 horas luego de la remoción del

catéter. El sitio del procedimiento debe ser observado en búsqueda de signos de sangrado o de formación de hematoma.

- Embarazo y lactancia: Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, éste medicamento no debe ser administrado durante el embarazo ni lactancia a menos que el médico lo indique. Como precaución, debe recomendárseles a las madres, evitar la lactancia mientras estén recibiendo enoxaparina sódica.
- Otros: El riesgo beneficio debe ser considerado cuando existan los siguientes problemas: parto reciente, pericarditis ó derrame pericárdico, deterioro de la función hepática.

Reacciones adversas:

- Hemorragia: Al igual que con otros agentes anticoagulantes, durante la terapia con enoxaparina sódica puede ocurrir sangrado en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicaciones que afecten la hemostasis. Se ha reportado casos de hemorragia mayor, incluyendo sangrado retroperitoneal e intracraneal. Algunos de estos casos han sido letales. Se han presentado reportes de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesión neurológica, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.
  - Trombocitopenia: Se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. En algunos casos, la trombosis se complicó con infarto del órgano o isquemia de los miembros inferiores.
  - Reacciones locales: Dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raras veces se han observado en el sitio de la inyección nódulos inflamatorios duros, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica. Ellos se resuelven después de pocos días y no deben causar la suspensión del tratamiento.
  - Otras: Aunque raras, se pueden presentar reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. Incluyendo reacciones anafilactoideas. En algunos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en el conteo de plaquetas y en los niveles de enzimas hepáticas.
- Reacciones que requieren atención médica: Incidencia menos frecuente: Complicaciones hemorrágicas (incluyendo sangre en orina, deposiciones

sanguinolentas o melena), hemorragia gingival, hemoptisis, equimosis, hematoma, anemia hipocrómica, hemorragia nasal, sangrado persistente o drenaje de membranas mucosas en heridas quirúrgicas, sensación de falta de aire, confusión, fiebre, edema periférico, trombocitopenia (que puede causar gangrena) infarto de órganos, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Incidencia rara: Angioedema, toxicidad cardiovascular, hematoma espinal o epidural, rash o urticaria.

- Reacciones que requieren atención médica sólo si continúan o son muy molestas: Incidencia menos frecuente o rara: Incremento del sangrado menstrual, irritación, dolor o enrojecimiento en el sitio de la inyección, náuseas, vómitos.

Interacciones: No mezclar con otros productos

Dosificación y Grupo Etario:

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica de origen venoso, en particular cuando puede estar asociada con cirugía general y ortopédica: En pacientes con un riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o de 40 mg una vez al día mediante inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección debe ser administrada 2 horas antes del procedimiento quirúrgico

- En cirugía ortopédica.

Inicial: En pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo (por ejemplo sometidos a cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada mediante inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 30 mg dos veces al día, iniciada 12 a 24 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente es prescrito para un período de 7 a 10 días. En algunos pacientes puede ser apropiada una duración mayor del tratamiento y la aplicación de enoxaparina sódica debe continuarse por tanto tiempo como lo indique el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. La terapia continua con

40 mg una vez al día durante 3 semanas posteriores a la terapia inicial ha comprobado ser benéfica en la cirugía ortopédica.

- Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:

La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día, vía subcutánea. El tratamiento con la

enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

- Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar: La enoxaparina sódica puede ser administrada por vía subcutánea ya sea como una inyección única de 1.5 mg/kg o como inyecciones dos veces al día de 1 mg/kg. En los pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1 mg/kg administrada dos veces al día. El tratamiento con la enoxaparina sódica es usualmente prescrito para un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea apropiado y el tratamiento con la enoxaparina sódica debe continuarse hasta que sea alcanzado un efecto anticoagulante terapéutico (Razón Internacional de Normalización (INR) de 2 a 3).
- Tratamiento de angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q: 1 mg/kg cada 12 horas. El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días y continuando hasta la estabilidad clínica del paciente. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:  
La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. Para los pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis debe reducirse a 0.5 mg/kg para doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una Sesión de 4 horas, sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo normal, debe administrarse una dosis adicional de 0.5 a 1 mg/kg.
- Insuficiencia renal: Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $\leq$  30 mL/min), en caso de dosis terapéutica se disminuye de 1 mg/kg cada 12 horas a 1 mg/kg una vez al día o 1.5 mg/kg una vez al día a 1 mg/kg una vez al día y para la dosis profiláctica se reduce de 40 mg/día a 20 mg/día, ya que la exposición de enoxaparina sódica ésta incrementada significativamente en este grupo de pacientes.
- Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Vía de Administración: Solucion inyectable

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000750 generado por concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2015, numeral 3.1.3.15., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.9. MODIFICACIÓN DE POSOLOGÍA

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.9.1 ALCON CILODEX®

Expediente : 19921002  
 Radicado : 2016075812  
 Fecha : 08/06/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 3 mg de ciprofloxacino clorhidrato + 1 mg de dexametasona micronizada

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo, causadas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina, con componente inflamatorio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas y virales de la córnea y la conjuntiva y las ocasionadas por hongos, glaucoma y cataratas.

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

- Modificación de posología.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016
- Información para prescribir TDOC-0051659 versión 1.0 Effective Date 08 Feb 2016.

Nueva dosificación:

### Posología

La administración oftálmica recomendada para el tratamiento de úlceras corneales es 2 gotas en el ojo afectado cada 15 minutos por las primeras 6 horas y después 2 gotas en el ojo afectado cada 30 minutos por el tiempo restante del primer día. En el segundo día, 2 gotas en el ojo afectado cada hora. En los días 3-14, 2 gotas en el ojo afectado cada 4 horas. El tratamiento puede ser continuado después del día 14 si no ha ocurrido re-epitelialización.

Para conjuntivitis bacteriana la dosis oftálmica recomendada es de 1-2 gotas dentro del saco(s) conjuntival(es) cada 2 horas mientras se esté despierto por 2 días y 1-2 gotas cada 4 horas mientras se esté despierto por los siguientes 5 días.

Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar. Los pacientes deben remover los lentes de contacto previo a la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de la reinsertación.

Se recomienda oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados por vía ocular y resultar en la disminución de reacciones adversas sistémicas.

### Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en la población pediátrica ha sido establecida para los siguientes:

- Suspensión oftálmica para niños mayores de 1 año.

### Uso geriátrico

No se han observado diferencias significativas en la seguridad o eficacia entre adultos mayores y adultos jóvenes.

### Disfunción hepática o renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática.

### Heridas oculares después de que el collar broche está cerrado

Si, después de remover la tapa, la rosca de seguridad queda suelta, quítela antes de usar el producto.

### Nuevas indicaciones armonizadas:

Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica está indicada en infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, cuando es necesaria la acción antiinflamatoria de la dexametasona en enfermedades oculares tales como Blefaritis, Blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles, incluyendo Staphylococcus Aureus, Staphylococcus epidermis y Streptococcus Pneumoniae.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos.
- Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.
- Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma.
- Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.
- Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.

#### Advertencias y Precauciones especiales de uso

Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Mistenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias agudas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.

El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica debe ser discontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.

Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.  
Solo para uso ocular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)

Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser discontinuada si se presenta una infección fúngica.

Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la continuación de la aplicación del Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacterial. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de la re inserción.

### Embarazo y Lactancia

#### Fertilidad

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

#### Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías fetales en conejos

Alcon cilodex Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

#### Lactancia

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantamiento o discontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos indeseados

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desordenes del Sistema nervioso	Comunes: dolor de Cabeza
Desordenes oculares	Muy común: irritación ocular Comunes: Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos Poco comunes: conjuntivitis alérgica, visión borrosa, fotofobia, ojo seco, astenopia, hiperemia ocular
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco comunes: tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en la garganta

Desordenes gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: náuseas
Desordenes en la piel y	Poco común: irritación en la piel

No se han identificado reacciones adversas adicionales en la vigilancia post-comercialización.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

#### Sobredosis

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco

**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 de reacciones adversas.**

#### Nuevas indicaciones armonizadas:

**Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica está indicada en infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles, cuando es necesaria la acción antiinflamatoria de la dexametasona en enfermedades oculares tales como Blefaritis, Blefaroconjuntivitis y conjuntivitis causadas por gérmenes sensibles, incluyendo Staphylococcus Aureus, Staphylococcus epidermis y Streptococcus Pneumoniae.**

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos.
- Infecciones por herpes simples (queratitis déntrica), vaccina, varicela y otras enfermedades virales de la córnea o de la conjuntiva.
- Afecciones micóticas o infecciones parasitarias no tratadas de las estructuras oculares
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma.
- Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica.
- Pacientes con miastenia grave por riesgo de exacerbación por fluoroquinolonas.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Las Fluoroquinolonas tienen actividad bloqueante neuromuscular y pueden exacerbar la debilidad muscular en las personas con Miastenia Grave. Se han asociado efectos adversos graves post-comercialización, incluyendo muerte y necesidad de soporte ventilatorio, con el uso de Fluoroquinolonas en personas con Mistenia Grave. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

En pacientes que reciben quinolonas sistémicas, se ha reportado hipersensibilidad (anafilaxis) seria y ocasionalmente fatal, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas con colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, angioedema (incluyendo edema de laringe, faringe o facial), obstrucción de vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón. Si una reacción alérgica a ciprofloxacina ocurre, discontinuar el uso del producto. Reacciones serias agudas de hipersensibilidad requieren tratamiento inmediato de emergencia. Oxígeno y terapia respiratoria debe ser administrado como indicación clínica.

El uso prolongado de antibióticos puede resultar en sobre-crecimiento de organismos no susceptibles incluyendo hongos. Si se presenta una superinfección, discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Inflamación y ruptura de tendones puede ocurrir con la terapia sistémica con fluoroquinolonas incluyendo ciprofloxacina, particularmente en pacientes

mayores y en aquellos tratados concomitantemente con corticoesteroides. Por lo tanto el tratamiento con Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica debe ser descontinuado con el primer signo de inflamación de tendones.

Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.  
Solo para uso ocular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pueden resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción en la agudeza visual y defectos en el campo visual, y formación de catarata posterior subcapsular. En pacientes que reciben terapia oftálmica con corticoesteroides prolongada, la presión intraocular debe ser monitoreada rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de inducción de hipertensión ocular por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede presentarse antes que en adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular inducida por corticoesteroides y/o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposiciones (e.g diabetes)

Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos, el tratamiento no debe ser descontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas. La terapia con corticoesteroides debe ser descontinuada si se presenta una infección fúngica.

Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.

En pacientes con úlcera blanca de córnea se pueden presentar precipitados (residuos de medicamentos) oculares tópicos tras la administración frecuente de Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica. Estos precipitados generalmente desaparecen tras la aplicación continua del producto. El precipitado no excluye la

continuación de la aplicación del Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica, ni interfiere con la respuesta terapéutica antibacterial. Sin embargo, el precipitado puede disminuir la cicatrización epitelial.

El uso de lentes de contactos no está recomendado durante el tratamiento de una infección ocular. Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica contiene Cloruro de Benzalconio el cual puede causar irritación ocular y es sabido que decolora los lentes de contacto. Evitar el contacto con lentes de contacto suaves. Sin embargo, si el profesional a cargo de la salud visual lo considera apropiado, los pacientes deben ser instruidos en remover los lentes de contacto previo a la aplicación de Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de la re inserción.

#### Embarazo y Lactancia:

##### Fertilidad:

No se han desarrollado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica de la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona sobre la fertilidad. Se tiene datos clínicos limitados para evaluar el efecto de Ciprofloxacina y Dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. Dexametasona y Ciprofloxacina no ponen en peligro la fertilidad en ratas.

##### Embarazo:

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Ciprofloxacina y Dexametasona en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios animales ni estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de Ciprofloxacina y Dexametasona. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con el aumento en el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo.

La Ciprofloxacina no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de dexametasona. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías fetales en conejos

Alcon cilodex Suspensión Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

##### Lactancia:

Es desconocido si Ciprofloxacina o Dexametasona son excretadas por la leche humana tras la administración ocular tópica. Ciprofloxacina administrada sistémicamente ha sido encontrada en leche humana. Sin embargo, no es probable que la cantidad de ciprofloxacina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el niño tras el uso de la madre del producto.

Sin embargo, el riesgo sobre el niño lactante no puede ser excluido. La decisión de suspender el amamantamiento o descontinuar/abstenerse de la terapia debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Alcon Cilodex Suspensión Oftálmica están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas [Términos MedDRA (version 18.0)]
Desordenes del Sistema nervioso	Comunes: dolor de Cabeza
Desordenes oculares	<b>Muy común:</b> irritación ocular Comunes: Presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos Poco comunes: conjuntivitis alérgica, visión borrosa, fotofobia, ojo seco, astenopia, hiperemia ocular

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco comunes: tos, dolor orofaríngeo, irritación, irritación en la garganta
Desordenes gastrointestinales	Común: disgeusia Poco común: náuseas
Desordenes en la piel y	Poco común: irritación en la piel

No se han identificado reacciones adversas adicionales en la vigilancia post-comercialización.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

#### Sobredosis:

Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco

Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe justificar la modificación de la posología, por cuanto no se allega soporte clínico que de cuenta del intervalo de dosificación y duración de tratamiento para el componente de dexametasona de la asociación en mención. Por lo anterior el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la posología.

#### 3.1.9.2. TRAVATAN

Expediente : 19919131  
Radicado : 2016076163  
Fecha : 08/06/2016  
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 0.04mg de Travoprost.

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Glaucoma de angulo abierto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.
- Información para prescribir TDOC-0051871 versión 2.0, Effective Date: 21 Abril 2016.

Modificación de dosificación:

Posología y Método de Administración

Adultos y niños (2 meses a <18 años)

- 1 gota de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s).
- Se obtiene un efecto óptimo si la dosis se administra por la noche.
- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no debe ser administrada más de una vez al día ya que se ha demostrado que una administración más frecuente de análogos de prostaglandinas puede disminuir el efecto en la disminución de la PIO.
- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica puede ser usada concomitantemente con otros medicamentos tópicos oftálmicos para disminuir la PIO.

Población geriátrica

- No se han observado diferencias entre pacientes adultos mayores y adultos jóvenes con Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica.

Población Pediátrica

- La seguridad y eficacia de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no ha sido establecida en niños menores de 2 meses de edad. Los datos no están disponibles.

Disfunción hepática y renal

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave y en pacientes con insuficiencia renal de

leve a grave (aclaramiento de creatinina de tan solo 14 ml/min). No es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

#### Método de administración

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica es solo para uso ocular.
- Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimonal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y obtenerse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.
- Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar una gota diaria en el (los) ojo(s) afectado(s).
- Cuando Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucomatoso oftálmico, se deberá interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciarse la administración de TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica al día siguiente
- Si se emplea más de un fármaco oftálmico tópico, las aplicaciones de los distintos productos deben espaciarse al menos 5 minutos.
- Los pacientes deben remover el envoltorio protector inmediatamente previo al uso inicial.
- Después de remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.

Para prevenir la contaminación de la punta del gotero y de la solución, se debe tomar precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco.

Nuevo grupo etario:

Población Pediátrica:

Travatan 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Nuevas indicaciones armonizadas:

Adultos:

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está indicado para la disminución de la PIO incrementada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

Población Pediátrica:

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica está también indicada para la disminución de la presión intraocular incrementada en pacientes pediátricos de edades entre 2 meses a < 18 años con hipertensión ocular o glaucoma pediátrico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo

Advertencias y Precauciones especiales de uso:

Cambios en el color de ojo

- Travoprost puede modificar gradualmente el color del ojo, al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos. Antes de instaurar el tratamiento, debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El cambio del color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante meses o años.

Cambios en el periorbital y en los párpados

- Se ha reportado oscurecimiento periorbital y/o de la piel del párpado en asociación con el uso de travoprost.
- Se han observado cambios periorbitales y del párpado incluyendo la profundización del surco parpebral con los análogos de prostaglandinas.
- Travoprost puede cambiar gradualmente las pestañas del ojo(s) tratado(s); estos cambios incluyen el aumento de tamaño, adelgazamiento, pigmentación, y/o el número de pestañas.

Pacientes afáquicos

- Se ha reportado edema macular durante el tratamiento con prostaglandinas F2 $\alpha$  análogas. Se debe usar travoprost con precaución en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con cápsula posterior del cristalino desgarrada o lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular.

Iritis/Uveítis

- Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica debe ser usado con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa, así como pacientes con factores de riesgo con predisposición a la uveítis

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

No existen datos de los efectos de Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efecto de travoprost sobre la fertilidad a dosis de más de 250 veces la dosis ocular máxima recomendada en humanos.

### Embarazo

No existe o hay cantidad limitada de datos del uso Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica en mujeres embarazadas. Estudios con travoprost en animales, han mostrado toxicidad reproductiva.

Travatan\* 0.004% Solución Oftálmica no está recomendada durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si el travoprost de aplicación tópica o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de travoprost y sus metabolitos en la leche. El uso de TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica en madres en periodo de lactancia no está recomendado.

### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas:

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas

### Nuevas reacciones adversas:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con TRAVATAN\* 0.004% Solución Oftálmica y están clasificados de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA (version 18.0)
Desordenes del Sistema Inmune	Poco comunes: Hipersensibilidad
Desordenes del Sistema Nervioso	Poco comunes: Dolor de Cabeza Raros: Mareo, disgeusia

Desordenes oculares	Muy comunes: Hiperemia ocular Comunes: Dolor ocular, prurito ocular, ojo seco, irritación ocular, hiperpigmentación, malestar ocular. Poco comunes: Erosión corneal, queratitis punctata, queratitis, iritis, cataratas, agudeza visual reducida, conjuntivitis, inflamación de la cámara anterior, blefaritis, visión borrosa, fotofobia, edema periorbital, prurito en los párpados, secreción ocular, costras en el borde de los párpados, lagrimeo aumentado, eritema de los párpados, crecimiento de las pestañas. Raros: Uveitis, iridociclitis, herpes simples oftálmico, folículos conjuntivales, edema conjuntival, hipoestesia ocular, inflamación ocular, triquiasis, pigmentación de la cámara anterior, astenopia, alergia ocular, eczema de los párpados, hiperpigmentación de las pestañas, adelgazamiento de las pestañas
Desordenes cardiacos	Raros: Ritmo cardiaco disminuido, palpitaciones
Desordenes vasculares	Raros: Hipertensión, hipotensión
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Raros: Asma, disnea, disfonía, tos, rinitis alérgica, dolor oro faríngeo, malestar nasal, sequedad nasal.
Desordenes gastrointestinales	Raros: Boca seca, constipación
Desordenes de piel y tejido subcutáneo	Poco comunes: Hiperpigmentación cutánea, hipertrichosis Raros: Descoloración cutánea, madarosis, eritema, cambio del color del cabello, rash
Desordenes musculo-esqueléticos y de tejido conectivo	Raros: Artralgia, dolor musculo-esquelético
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Raros: Astenia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que demuestre la seguridad y eficacia de su uso en población pediátrica para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que en la información presentada no se allega información sobre este grupo etario.

### 3.1.9.3 VIGADExA®

Expediente : 19997612

Radicado : 2016076153  
 Fecha : 08/06/2016  
 Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5mg de Clorhidrato De Moxifloxacino + 1mg de Fosfato Disódico De Dexametasona

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica

Indicaciones: Antimicrobiano, corticosteroide.

Contraindicaciones: Ceratitis hepitelial por herpes simple, vaccinia, varicela y muchas otras enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva. Infecciones oculares. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula o a otros derivados quinolónicos. Glaucoma y/o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera.

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.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

En la prevención de la infección e inflamación ocular posquirúrgica:

- Instilar 1 gota, 4 veces por día, en el ojo a operar, desde 1 día antes de la cirugía hasta 15 días después de la cirugía.
- En los pacientes sometidos a la cirugía de cataratas, el día de la cirugía instilar la medicación inmediatamente después de la cirugía ocular.
- En los pacientes sometidos a la cirugía refractiva por la técnica LASIK, el día de la cirugía instilar la medicación como mínimo 15 minutos después de la cirugía ocular.

En las infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles:

- Instilar 1 gota, 4 veces por día, por hasta 7 días o según criterio médico.

Uso pediátrico:

La experiencia en pacientes pediátricos en estudios clínicos es limitada, recomendaciones específicas en la posología no pueden ser hechas.

### Falla Hepática y Renal

No se han realizado estudios en individuos con falla hepática o renal.

### Método de administración.

- Exclusivo para uso ocular.
- En orden de prevenir contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes del ojo, u otras superficies.
- Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.
- Se recomienda la oclusión nasolagrimal o el cierre suave de los párpados tras la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica del producto administrado por vía ocular y resultar en una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

### Nuevas indicaciones armonizadas:

Vigadexa Solución Oftálmica Estéril está indicada en el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles y en la prevención de la inflamación e infecciones bacterianas que puede presentarse después de una cirugía ocular.

### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a otras quinolonas.
- Queratitis por Herpes Simple
- Vaccinia, varicela, y otras enfermedades de la córnea y la conjuntiva
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias oculares sin tratar.
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Glaucoma y/o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera

#### Advertencias y Precauciones especiales de uso

- En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se han relatado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron seguidas de colapso cardiovascular, pérdida de consciencia, angioedema (incluyendo edema de la

laringe, faringe, o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y prurito. En caso de reacción alérgica al moxifloxacina, interrumpir el uso del producto. Las reacciones serias de hipersensibilidad aguda exigen tratamiento de emergencia inmediato. Desde que estén clínicamente indicados, se deben introducir oxígeno y cuidados en las vías aéreas.

- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daños al nervio óptico, reducción en la acuidad visual y defectos del campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroides oftálmicos, la presión intraocular debe ser evaluada en forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos donde el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en los niños y puede ocurrir antes que en los adultos. Vigadexa\* Solución Oftálmica Estéril no es aprobado para uso pediátrico.
- El riesgo de la presión intraocular elevada inducida por corticosteroides y/o formación de cataratas es aumentado en pacientes predispuestos (por ejemplo, diabetes).
- Inflamación y ruptura de tendones pueden ocurrir con la terapia fluoroquinolona sistémica. Por lo tanto, el tratamiento con Vigadexa \* Solución Oftálmica Estéril, debe suspenderse a la primera señal de la inflamación del tendón. Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir .En estos casos, el tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.
- Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.
- En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas.
- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.
- El uso prolongado de antibióticos puede resultar un sobre crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre una sobreinfección, suspenda su uso e instituir una terapia alternativa.

## Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 21 de 2016 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Se información clínica limitada para evaluar el efecto de la moxifloxacinina o la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina. La Dexametasona y la moxifloxacinina no pusieron en peligro la fertilidad en ratas.

#### Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Moxifloxacinina y Dexametasona en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con un incremento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo. Los estudios en animales con moxifloxacinina no indicaron toxicidad reproductiva directa. Sin embargo, la dexametasona ha mostrado toxicidad reproductiva en animales tras la administración sistémica. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resultó en anomalías en fetos de conejo. Vigadexa Solución Oftálmica Estéril no está recomendada durante el embarazo.

#### Lactancia

Es desconocido si la Moxifloxacinina o la Dexametasona son excretadas por la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de niveles bajos de moxifloxacinina en la leche tras la administración oral. Aunque no es probable que la cantidad de moxifloxacinina o dexametasona sean detectables en leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso del producto por la madre, el riesgo al niño lactante no puede ser excluido. Se debe tomar la decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar/ abstenerse de la terapia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño lactante y el beneficio de la terapia para la madre.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

Nuevas Reacciones adversas, interacciones, sobredosis:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Vigadexa Solución Oftálmica Estéril están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Términos MedDRA (version 15.0)]</b>
Desordenes psiquiátricos	Raros: Insomnio
Desordenes del Sistema nervioso	Poco común: Digeusia
Desordenes Oculares	Comunes: Prurito ocular, irritación ocular Poco común: visión borrosa, dolor de los párpados
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco común: Dolor oro-faríngeo

Las siguientes incluyen reacciones adversas adicionales identificadas de la vigilancia post-comercialización. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Términos MedDRA (version 15.0)]</b>
Desordenes oculares	No conocidos: Hiperemia ocular

**Sobredosis:** Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco.

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

**Nueva dosificación:**

**En las infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles:**

- Instilar 1 gota, 4 veces por día, por hasta 7 días o según criterio médico.

**Uso pediátrico:**

La experiencia en pacientes pediátricos en estudios clínicos es limitada, recomendaciones específicas en la posología no pueden ser hechas.

**Falla Hepática y Renal**

No se han realizado estudios en individuos con falla hepática o renal.

**Método de administración.**

- Exclusivo para uso ocular.
- En orden de prevenir contaminación de la punta del gotero y de la suspensión, se debe tener precaución en asegurar que la punta del gotero no toque los párpados, las áreas circundantes del ojo, u otras superficies.
- Si más de un medicamento tópico oftálmico está siendo usado, los medicamentos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos oftálmicos deben ser administrados el último lugar.
- Se recomienda la oclusión nasolagrimal o el cierre suave de los párpados tras la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica del producto administrado por vía ocular y resultar en una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

**Nuevas indicaciones:**

**Vigadexa Solución Oftálmica Estéril** está indicada en el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles.

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a otras quinolonas.**
- **Queratitis por Herpes Simple**
- **Vaccinia, varicela, y otras enfermedades de la córnea y la conjuntiva**
- **Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias oculares sin tratar.**
- **Infecciones oculares por micobacterias.**
- **Glaucoma y/o enfermedades con adelgazamiento de la córnea y la esclera**

#### **Advertencias y Precauciones especiales de uso:**

- **En pacientes tratados con quinolonas por vía sistémica, se han relatado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales, algunas tras la primera dosis. Algunas reacciones estuvieron seguidas de colapso cardiovascular, pérdida de consciencia, angioedema (incluyendo edema de la laringe, faringe, o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y prurito. En caso de reacción alérgica al moxifloxacina, interrumpir el uso del producto. Las reacciones serias de hipersensibilidad aguda exigen tratamiento de emergencia inmediato. Desde que estén clínicamente indicados, se deben introducir oxígeno y cuidados en las vías aéreas.**
- **El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con danos al nervio óptico, reducción en la acuidad visual y defectos del campo visual y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroides oftálmicos, la presión intraocular debe ser evaluada en forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en los pacientes pediátricos donde el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoides puede ser mayor en los niños y puede ocurrir antes que en los adultos. Vigadexa\* Solución Oftálmica Estéril no es aprobado para uso pediátrico.**
- **El riesgo de la presión intraocular elevada inducida por corticosteroides y/o formación de cataratas es aumentado en pacientes predispuestos (por ejemplo, diabetes).**
- **Inflamación y ruptura de tendones pueden ocurrir con la terapia fluoroquinolona sistémica. Por lo tanto, el tratamiento con Vigadexa \* Solución Oftálmica Estéril, debe suspenderse a la primera señal de la inflamación del tendón. Síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica se pueden presentar tras terapia aguda o crónica en pacientes con predisposición, incluyendo niños y pacientes tratados con ritonavir .En estos casos, el**

tratamiento no debe ser discontinuado abruptamente, sino retirándolo progresivamente.

- Los corticoides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones por bacterias no susceptibles, hongos, parásitos o virus y enmascarar los signos clínicos de infección.
- En pacientes con ulceraciones corneales persistentes se debe sospechar de infecciones fúngicas.
- Los corticoesteroides oftálmicos tópicos pueden disminuir la cicatrización de heridas corneales. Los AINES también son conocidos por disminuir o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides tópicos puede incrementar el riesgo potencial de que se presenten problemas en la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se tiene conocimiento de que con el uso de corticoesteroides tópicos se han presentado perforaciones.
- El uso prolongado de antibióticos puede resultar un sobre crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre una sobreinfección, suspenda su uso e instituir una terapia alternativa.

## Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

Se información clínica limitada para evaluar el efecto de la moxifloxacin o la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina. La Dexametasona y la moxifloxacin no pusieron en peligro la fertilidad en ratas.

### Embarazo

No hay o se tiene una cantidad limitada de datos del uso de Moxifloxacin y Dexametasona en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo ha sido asociado con un incremento en el riesgo de retardo en el crecimiento intrauterino. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para evidenciar signos de hipoadrenalismo. Los estudios en animales con moxifloxacin no indicaron toxicidad reproductiva directa. Sin embargo, la dexametasona ha mostrado toxicidad reproductiva en animales tras la administración sistémica. La administración ocular de dexametasona al 0.1% también resulto en anomalías en fetos de conejo. Vigadexa Solución Oftálmica Estéril no está recomendada durante el embarazo.

### Lactancia

Es desconocido si la Moxifloxacin o la Dexametasona son excretadas por la leche humana. Estudios en animales han mostrado excreción de niveles bajos de moxifloxacin en la leche tras la administración oral. Aunque no es probable que

la cantidad de moxiflocina o dexametasona sean detectables en leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en los niños tras el uso del producto por la madre, el riesgo al niño lactante no puede ser excluido. Se debe tomar la decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar/ abstenerse de la terapia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño lactante y el beneficio de la terapia para la madre.

#### Efectos en la habilidad de conducir y usar máquinas

Visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la habilidad de conducir o usar máquinas. Si presenta visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

#### Nuevas Reacciones adversas, interacciones, sobredosis:

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES puede aumentar el potencial de problemas relacionados con cicatrización de la córnea.
- En pacientes tratados con ritonavir se pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dexametasona

#### Efectos indeseados:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante estudios clínicos con Vigadexa Solución Oftálmica Estéril están clasificadas de acuerdo a la siguiente convención. Muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos MedDRA (version 15.0)]
Desordenes psiquiátricos	Raros: Insomnio
Desordenes del Sistema nervioso	Poco común: Disgeusia

<b>Desordenes Oculares</b>	<b>Comunes:</b> Prurito ocular, irritación ocular <b>Poco común:</b> visión borrosa, dolor de los párpados
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	<b>Poco común:</b> Dolor orofaríngeo

Las siguientes incluyen reacciones adversas adicionales identificadas de la vigilancia post-comercialización. Las frecuencias no pueden ser estimadas con los datos disponibles.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Términos MedDRA (version 15.0)]</b>
<b>Desordenes oculares</b>	<b>No conocidos:</b> Hiperemia ocular

**Sobredosis:** Debido a las características de esta formulación, no se esperan efectos adicionales tóxicos con una sobredosis ocular aguda de este producto, ni en el evento de una ingestión accidental del contenido de 1 frasco.

Adicionalmente en cuanto a la indicación: prevención de la inflamación e infecciones bacterianas que puede presentarse después de una cirugía ocular, la Sala considera que el interesado debe presentar el trámite correspondiente a modificación de indicaciones.

#### 3.1.9.4 DOLEX® TABLETAS

Expediente : 227348  
 Radicado : 2015155774 / 2016079055  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofen. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones y advertencias:

- en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén.
- si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005400, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para Prescribir versión 08 (Junio de 2015) GDS V4.0
- Información para consumidor versión 08 (Junio de 2015) GDS V4.0

Adicionalmente solicita textos para incluir en los empaques o para generar inserto e información adicional para el consumidor.

Nueva dosificación:

Dosis y administración:

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
  - No exceder la dosis diaria recomendada.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
  - Se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Dosis y administración (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido. No tomar más de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Intervalo mínimo entre dosis: 4 horas. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar sus síntomas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias  
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias  
(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen:

respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para Prescribir versión 08 (Junio de 2015) GDS V4.0**
- **Información para consumidor versión 08 (Junio de 2015) GDS V4.0**

**Nueva dosificación:**

**Dosis y administración:**

- **Se administra por vía oral únicamente.**
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
  - **1 tableta (500 mg) de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido.**
  - **La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.**
  - **No exceder la dosis diaria recomendada.**
  - **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.**
  - **Se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.**
- **Niños menores de 12 años: no se recomienda.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**

- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### 3.1.9.5 DOLEX® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19904924  
 Radicado : 2015155778 / 2016079060  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: - en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. - si los síntomas persisten, consulte a su médico. - manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005401 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para Prescribir versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0

### Nueva dosificación:

#### Dosis y administración (información para prescribir)

- Se administra por vía oral.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
  - No exceder la dosis diaria recomendada.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
  - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

#### Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 tableta de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido. No tomar más de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.

- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si:

- Tiene problemas en hígado o riñón.
- Está bajo de peso o desnutrido.
- Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma)
- Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para Prescribir versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0**

#### Nueva dosificación:

#### Dosis y administración (información para prescribir)

- Se administra por vía oral.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
  - No exceder la dosis diaria recomendada.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
  - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### 3.1.9.6 DOLEX® DURA+ TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19977884

Radicado : 2015155770 / 2016079056

Fecha : 14/06/2016  
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 665mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. La dosis máxima al día no puede exceder 4 g. precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños. nota: el ítem de la dosis máxima al día no puede exceder 4 g hace parte integral de la dosis y modo de uso.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005397 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.
- Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0.

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 2 Tabletas tomadas cada 6 a 8 horas según sea requerido, hasta un máximo de 4 tabletas por día.
- La dosis máxima diaria es de 3000 mg de acetaminofén distribuidos en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 6 horas

- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Puede ser tomado con o sin comida.
- Esta tableta no debe morderse o chuparse ya que se pueden destruir las propiedades de liberación sostenida de la tableta.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

#### Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 2 tabletas cada 6-8 horas, según sea requerido. No tomar más de 4 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 6 horas. No chupar o masticar la tableta. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.1.9.7 DOLEX® SINUS TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19963142  
 Radicado : 2015158348 / 2016079053  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina HCl + 25mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alivio de la congestión nasal asociada a sinusitis. Alivio de los principales síntomas de la gripa y resfriado común: fiebre, dolor de cabeza, dolor de cuerpo, dolor de garganta, dolor de senos paranasales, nariz tapada, escalofrío.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén y a los componentes de la fórmula. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática, afecciones cardíacas severas, hipertensión, hipertiroidismo. Advertencias: consulte a su médico antes de tomar el producto si usted tiene un diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, si tiene tiroides hiperactiva, si es hipertenso o sufre de enfermedad cardíaca, si está tomando medicamentos para el corazón incluyendo beta

bloqueadores, si está tomando antidepresores (inhibidores de la monoaminooxidasa-maosa) o los ha tomado en las dos últimas semanas, si está tomando metoclopramida, domperidona o colestiramina, si está embarazada, o en periodo de lactancia, si los síntomas persisten o empeoran. El uso regular diario y prolongado del acetaminofén potencializa el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado. Dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005444, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Versión 08 (Junio de 2016) GDSV4.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración: (Información para Prescribir):

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- Se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 tableta (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) hasta 4 veces al día.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) distribuidas en un periodo de 24 horas
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
  - No use por más de 7 días sin consultar al médico
- NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS: No se recomienda

Dosis y administración: (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Adultos y niños de 12 años en adelante: 1 tableta hasta 4 veces al día. No tomar más de 6 tabletas (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) al por día. No exceder la dosis recomendada. No usar por más de 7 días sin consultar al médico. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Nuevas precauciones y advertencias:

### Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- Se debe consultar al médico antes de usar 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, una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén, estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- 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 anfetaminas).
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ejemplo té, café o algunas bebidas enlatadas), simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten consulte a su médico.

Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

### Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

No tomar con otros medicamentos para el alivio de la gripa y el resfriado, congestión o bloqueo nasal. Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de acetaminofén que se tome) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar

enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. -Tiene hipertensión, enfermedad cardiaca, enfermedad vascular como el fenómeno de Raynaud (puede aparecer como dolor en los dedos de las manos y los pies en respuesta al frío o el estrés), diabetes, hipertiroidismo, glaucoma (presión excesiva dentro del ojo), feocromocitoma (tumor cerca al riñón), o problemas de la próstata. Contiene cafeína, evitar el consumo excesivo de cafeína (ejemplo té, café o algunas bebidas enlatadas), simultáneamente con este producto. Consultar al médico si los síntomas persiste. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir Versión 08 (Junio de 2016) GDSV4.0**

#### **Nueva dosificación:**

##### **Dosis y administración:**

- **Se administra por vía oral únicamente.**
- **No exceder la dosis diaria recomendada.**
- **Se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.**
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
  - **1 tableta (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) hasta 4 veces al día.**
  - **La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg paracetamol/150 mg de cafeína/30 mg de fenilefrina clorhidrato) distribuidas en un periodo de 24 horas**
  - **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas**
  - **No use por más de 7 días sin consultar al médico**
- **Niños menores de 12 años: No se recomienda**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **Precauciones y advertencias**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
  - **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**
  - **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**
  - **Se debe consultar al médico antes de usar 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, una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén, estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
  - **Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepressivos tricíclicos.**
  - **Este producto no debe ser usado por pacientes que están tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (tales como descongestivos, supresores del apetito y estimulantes tipo anfetaminas).**
  - **Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ejemplo té, café o algunas bebidas enlatadas), simultáneamente con este producto.**
  - **Si los síntomas persisten consulte a su médico.**
- Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### 3.1.9.8 DOLEX® NIÑOS 3,2% JARABE

Expediente : 19933739  
 Radicado : 2015156229 / 2016078900  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 3.2 g de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de

tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005404 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Dolex® Niños 2+ (Dolex® Niños 3,2% jarabe): Para niños de 2 a 6 años

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
11,5 a 12,7	2 a 2,5	4
12,8 a 15,9	2,5 a 3	5
16,1 a 19,1	4 a 5,5	6
19,2 a 22,3	5,5 a 6	7

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.

- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Después de administrar el producto el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta; lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

#### Dosis y vía de administración (Información consumidor)

Dollex® Niños 2+ (Dollex® Niños 3,2% jarabe): Para niños de 2 a 6 años. Administrar únicamente por vía oral. Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño (usar las edades únicamente como guía). Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
11,5 a 12,7	2 a 2,5	4
12,8 a 15,9	2,5 a 3	5
16,1 a 19,1	4 a 5,5	6
19,2 a 22,3	5,5 a 6	7

- Niños de 1 mes de edad en adelante: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Niños de 1 mes de edad en adelante: No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Niños menores de 1 mes: no recomendado.

Nuevas reacciones adversas:

Precauciones y advertencias  
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma). -tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0**

**Nueva dosificación:**

**Dosis y administración:**

**Dolex® Niños 2+ (Dolex® Niños 3,2% jarabe):** Para niños de 2 a 6 años  
Se administra únicamente por vía oral.

- **Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).**
- **Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.**
- **Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.**
- **Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.**

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
11,5 a 12,7	2 a 2,5	4
12,8 a 15,9	2,5 a 3	5
16,1 a 19,1	4 a 5,5	6
19,2 a 22,3	5,5 a 6	7

- **La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.**
- **No exceder la dosis diaria recomendada.**
- **No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas**

- **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.**
- **Siempre se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.**
- **No use por más de 3 días sin consultar al médico.**

**Después de administrar el producto el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta; lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.**

#### **Nuevas Precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

#### **3.1.9.9 DOLEX® NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLES**

Expediente : 32187  
 Radicado : 2015155786 / 2016079058  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta masticable contiene 100 mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005403, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0
- Información para el consumidor versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir):

Dolex® Niños 2+ (Dolex® Niños 100 mg tabletas masticables): para niños de 2 a 7 años

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas)
11,5 a 15,0	2 a 3,5	1,5
15,1 a 19,1	3,5 a 5,5	2,0

19,2 25,0	a	5,5 a 7	2,5
--------------	---	---------	-----

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Dolex Niños tabletas masticables no se recomienda para niños menores de 2 años.

#### Dosis y administración (información para consumidor):

dolex® Niños 2+ (dolex® Niños 100 mg tabletas masticables): para niños de 2 a 7 años. Se administra únicamente por vía oral. Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño (usar las edades únicamente como guía). Hacer que el niño mastique las tabletas. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas)
11,5 a 15,0	2 a 3,5	1,5
15,1 a 19,1	3,5 a 5,5	2,0
19,2 a 25,0	5,5 a 7	2,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Siempre se debe utilizar las dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Niños menores de 2 años: no recomendado

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias  
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. - Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma). -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 11 (Junio de 2016) GDSV4.0**

**Nueva dosificación:**

**Dosis y administración (información para prescribir):**

**Dolex® Niños 2+ (Dolex® Niños 100 mg tabletas masticables): para niños de 2 a 7 años**

**Se administra únicamente por vía oral.**

- **Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).**
- **Haga que el niño mastique las tabletas. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.**

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (Tabletas)
11,5 a 15,0	2 a 3,5	1,5
15,1 a 19,1	3,5 a 5,5	2,0
19,2 a 25,0	5,5 a 7	2,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Dolex Niños tabletas masticables no se recomienda para niños menores de 2 años.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### 3.1.9.10 DOLEX® NIÑOS SUSPENSIÓN 250mg/5mL

Expediente : 19994800  
 Radicado : 2015155773 / 2016079062  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 5g de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Analgésico antipiretico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias:

- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 1.46 ml de sorbitol.
- El metil-parahidroxibenzoato (metilparabeno), puede causar reacciones alérgicas, posiblemente retardadas.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005399 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 07 (Junio de 2015) GDSV4.0.
- Información para el consumidor versión 07 (Junio de 2015) GDSV4.0.

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

Dolex® Niños 7+ (dolex® Niños suspensión 250mg/5mL): Para niños de 7 años en adelante.

Se administra por vía oral únicamente.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- No recomendada en niños menores de 2 meses.

Después de administrar el producto el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta; lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

Dosis y administración (información para consumidor):

Dolex® Niños 7+ (Dolex® Niños suspensión 250mg/5mL): Para niños de 7 años en adelante. Se administra únicamente por vía oral.

Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño (usar las edades únicamente como guía). Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Niños menores de 2 meses: no recomendado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias  
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma). -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 07 (Junio de 2015) GDSV4.0.**
- **Información para el consumidor versión 07 (Junio de 2015) GDSV4.0.**

### Nueva dosificación:

#### Dosis y administración (información para prescribir)

**Dolex® Niños 7+ (dolex® Niños suspensión 250mg/5mL):** Para niños de 7 años en adelante.

Se administra por vía oral únicamente.

5. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
6. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
7. Mida la cantidad exacta de líquido en el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
8. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis diaria recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- No recomendada en niños menores de 2 meses.

Después de administrar el producto el vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta; lavar este vaso, secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

#### 3.1.9.11 DOLEX® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20068891  
 Radicado : 2015155781 / 2016079059  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta Recubierta contiene 500mg de Acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

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

Precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005402 emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0.
- Información para el consumidor versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0.

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Se administra por vía oral.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
  - No exceder la dosis diaria recomendada.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
  - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 tableta de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido. No tomar más de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

## Nuevas precauciones y advertencias:

### Precauciones y advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

### Precauciones y advertencias (Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de**

2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0.**
- **Información para el consumidor versión 08 (Junio de 2016) GDS V4.0.**

**Nueva dosificación:**

**Dosis y administración (información para prescribir)**

- **Se administra por vía oral.**
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
  - **1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.**
  - **La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.**
  - **No exceder la dosis diaria recomendada.**
  - **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.**
  - **Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.**
- **Niños menores de 12 años: no se recomienda.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa,**

**anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**

- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### 3.1.9.12 DOLEX® AVANZADO

Expediente : 20001852  
 Radicado : 2015155767 / 2016079057  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Precauciones y advertencias: en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005396, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0
- Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).
- No exceder la dosis diaria indicada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

#### Dosis y administración (información para consumidor):

Vía oral. Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 tableta de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido. No tomar más de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Precauciones Y Advertencias (Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### Precauciones Y Advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presente respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**
- **Modificación de Precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0**
- **Información para el consumidor versión 05 (Junio de 2016) GDSV4.0**

#### **Nueva dosificación:**

##### **Dosis y administración (información para prescribir)**

- **Se administra por vía oral únicamente.**
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
  - **1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.**
  - **La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).**
  - **No exceder la dosis diaria indicada.**
  - **Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.**
  - **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas**
- **Niños menores de 12 años: no se recomienda**

##### **Nuevas precauciones y advertencias:**

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.**

### 3.1.9.13 DOLEX® ACTIVGEL

Expediente : 20058810  
 Radicado : 2015155761 / 2016079061  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene 500mg de acetaminofen

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina blanda

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Consulte al médico si tiene problemas en el hígado o en el riñón, consulte a su médico si los síntomas no mejoran, manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016005396, emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de dosificación.  
Modificación de Precauciones y advertencias.  
Información para prescribir  
Información para el consumidor

Nueva dosificación:

Dosis y administración (información para prescribir)

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
  - 1 Cápsula (500 mg) de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas (3000 mg).
  - No exceder la dosis diaria indicada.
  - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Dosis y administración (información para consumidor)

Vía oral. Adultos (incluyendo tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 cápsula líquida\* cada 4-6 horas, según sea requerido. No tomar más de 6 cápsulas líquidas\* (3000 mg de acetaminofén) al día. No exceder la dosis recomendada. Usar siempre la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas. No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas. Niños menores de 12 años: no se recomienda.

\*Cápsula blanda

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias  
(Información para Prescribir):

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

#### Precauciones y advertencias

(Información para el Consumidor – textos para incluir en los empaques o para generar inserto):

Contiene acetaminofén. Tomar mucho acetaminofén puede causar serio daño al hígado. No usar el medicamento si usted toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si: -tiene problemas en hígado o riñón. -Está bajo de peso o desnutrido. -Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto si presenta alguna de estas situaciones o limitar la cantidad de acetaminofén que consuma) -Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2016, numeral 3.4.6., 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 dosificación.**

**Modificación de Precauciones y advertencias.**

**Información para prescribir**

**Información para el consumidor**

#### Nueva dosificación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

Acta No. 21 de 2016 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

## Dosis y administración

- Se administra por vía oral únicamente.
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
  - 1 Cápsula (500 mg) de acetaminofén cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas (3000 mg).
  - No exceder la dosis diaria indicada.
  - Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
  - Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

## Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

##### 3.4.1 TASIGNA® 150mg CÁPSULAS TASIGNA® 200mg CÁPSULAS

Expediente : 20025951 / 19988218

Radicado : 2016068452

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2016 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Fecha : 23/05/2016  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada capsula dura contiene 150 mg de Nilotinib  
Cada capsula dura contiene 200 mg de Nilotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tratamiento de leucemia mieloide crónica con cromosoma philadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica recién diagnosticada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al nilotinib o cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Mielodepresión.
- Prolongación del intervalo QT.
- Muerte súbita.
- Interacciones farmacológicas.
- Efecto de los alimentos.
- Disfunción hepática. Lipasa sérica.
- Gastrectomía total.
- Lactosa.

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 contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Ref. No. 2016-PSB/GLC-0808-s, de fecha de distribución 23 de marzo de 2016.
- Declaración Sucinta, Ref. No. 2016-PSB/GLC-0808-s, de fecha de distribución 23 de marzo de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Tasigna está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al Nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

## Advertencias y precauciones

### Mielodepresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada dos semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielodepresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis.

### Prolongación del intervalo QT

Los datos in vitro indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado estacionario fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms (IC  $\pm$  4 ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

### Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

### Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

### Retención de líquidos

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del

producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquidos severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas.

##### En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n = 279). La mediana de duración del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo: 0,1-70,8 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ( $< 10\%$  y  $\geq 5\%$ ) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y  $< 1\%$ , respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tasigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tasigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tasigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos. Entre las reacciones adversas hemáticas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielodepresión, con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-aminotransferasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia ( $< 1\%$ ). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la tabla 3.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica ( $n = 321$ ) o acelerada ( $n = 137$ ) resistentes o

intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$  en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia ( $< 10\%$  y  $\geq 5\%$ ), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes ( $< 1\%$ ). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos. Las reacciones adversas hemáticas comprenden la mielod depresión, con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 se presentan en la tabla 3.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ( $\square 10\%$ ) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ( $\geq 5\%$  y  $< 10\%$ ) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

#### Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hemáticas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Tabla 2 Reacciones adversas no hemáticas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$  en cualquier grupo tratado con Tasigna)

(Por favor ver cuadro en el inserto, dado que no es posible adjuntarlo en este formato)

#### Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% entre los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; infrecuentes:  $> 1/1000$  a  $< 1/100$ ; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida»). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) que no figuran en la tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1. Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2. Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis). Infrecuentes: neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis. De frecuencia desconocida: septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B.

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuentes: papiloma cutáneo. De frecuencia desconocida: papiloma oral, paraproteinemia.

#### Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia. De frecuencia desconocida: trombocitopenia, leucocitosis.

#### Trastornos del sistema inmunitario

De frecuencia desconocida: hipersensibilidad.

#### Trastornos endocrinos

Infrecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo. De frecuencia desconocida: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo).

Frecuentes: desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Infrecuentes: gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia. De frecuencia desconocida: hiperuricemia, hipoglucemia.

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad. De frecuencia desconocida: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias.

Infrecuentes: hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia. De frecuencia desconocida: accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.

#### Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia). Infrecuentes: disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival. De frecuencia desconocida: papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

### Trastornos del oído y el laberinto

Frecuentes: vértigo. De frecuencia desconocida: deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos.

### Trastornos cardíacos

Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. Infrecuentes: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis. De frecuencia desconocida: disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión.

### Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión arterial, crisis vasomotoras. Infrecuentes: crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis. De frecuencia desconocida: choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica.

### Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. Infrecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta. De frecuencia desconocida: hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaringeo.

### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. Infrecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental. De frecuencia desconocida: úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis.

### Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubinemia). Frecuentes: alteración de la función hepática. Infrecuentes: hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia. De frecuencia desconocida: colestasis, hepatomegalia.

### Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Frecuentes: sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme). Infrecuentes: exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial. De frecuencia desconocida: psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste

cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.

#### Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en flanco, debilidad muscular. Infrecuentes: rigidez osteomuscular, hinchazón articular. De frecuencia desconocida: artritis.

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria. Infrecuentes: disuria, micción imperiosa, nicturia. De frecuencia desconocida: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

#### Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Infrecuentes: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. De frecuencia desconocida: induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

#### Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes: pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar. Infrecuentes: edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío). De frecuencia desconocida: edema localizado.

#### Pruebas complementarias

Muy frecuentes: aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos. Frecuentes: disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la -glutamilttransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas. Infrecuentes: aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea. De frecuencia desconocida: aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea.

#### Anomalías analíticas

En la tabla 3 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada			LMC Ph+, resistentes o intolerantes	
	Tasigna	Tasigna	Imatinib	LMC-FC	LMC-FA

	300 mg dos veces al día N = 279	400 mg dos veces al día N = 277	400 mg una vez al día N = 280	N = 321	N = 137
<b>Parámetros hemáticos</b>					
Mielodepresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (ASAT)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALAT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

\* Parámetro no recopilado.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tassigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

## Estudios clínicos

### LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes

Se llevó a cabo un estudio de fase II multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia de Tasigna (400 mg dos veces al día) en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al imatinib; se formaron grupos terapéuticos separados para los casos cuya leucemia estaba en fase crónica o en fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 en fase acelerada que participaron en este estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 561 y 264 días, respectivamente (véase la tabla 8). Tasigna se administró sin interrupción (dos veces al día, dos horas después de una comida y sin alimentos adicionales durante una hora como mínimo), salvo que se apreciaran signos de remisión insuficiente o de progresión de la enfermedad. Se permitió aumentar la dosis hasta 600 mg dos veces al día.

Tabla 8 Duración de la exposición a Tasigna

	<b>Fase crónica</b> <b>N = 321</b>	<b>Fase acelerada</b> <b>N = 137</b>
Duración mediana del tratamiento (percentiles 25-75)	561 (196-852)	264 (115-595)

Por «resistencia al imatinib» se entendía que el paciente no presentó remisión hemática completa (al cabo de 3 meses), remisión citogenética (al cabo de 6 meses) ni remisión citogenética importante (RCI) (al cabo de 12 meses) o que, tras una remisión citogenética o hemática previa, la leucemia progresó. La «intolerancia al imatinib» comprendía a los pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib por problemas de toxicidad y no presentaban una remisión citogenética importante a su ingreso en el estudio.

En conjunto, el 73% de los pacientes presentaron resistencia al imatinib, y el 27% presentaron intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes padecían leucemia mielógena crónica desde hacía tiempo y habían recibido importantes tratamientos previos con otros antineoplásicos como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos incluso habían recibido sin éxito un trasplante de células progenitoras (véase la tabla 9). La mediana de la mayor dosis previa de imatinib había sido de 600 mg/día en los pacientes en fase crónica o acelerada; la mayor dosis previa de imatinib había sido  $\geq 600$  mg/día en el 74% de los pacientes y un 40% de ellos habían recibido dosis de imatinib  $\geq 800$  mg/día.

Tabla 9 Características previas de la leucemia mielógena crónica (LMC)

	<b>Fase crónica (n = 321)</b>	<b>Fase acelerada (n = 137)*</b>
Mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en meses (intervalo de valores)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistentes	226 (70%)	109 (80%)
Intolerantes sin RCI	95 (30%)	27 (20%)
Duración mediana del tratamiento con imatinib (percentiles 25-75)	976 (519 - 1488)	857 (424 - 1.497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferón previo	58%	50%
Trasplante orgánico previo	7%	8%

\* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o intolerancia al imatinib.

En los pacientes en fase crónica, la variable principal de valoración de la eficacia fue la remisión citogenética importante (RCI), definida como la eliminación [remisión citogenética completa: RCC] o la reducción significativa, hasta <35% [remisión citogenética parcial], de las metafases Ph+ en las células hematopoyéticas Ph+. En la población de pacientes en fase crónica se evaluó la remisión hemática completa (RHC) como variable de valoración secundaria. En los pacientes en fase acelerada, la variable principal de valoración de la eficacia fue la remisión hemática global confirmada (RH), definida como una remisión hemática completa, como la ausencia de signos de leucemia o como el retorno a la fase crónica.

Fase crónica: En los 321 pacientes en fase crónica, la tasa de RCI fue del 59%. La mayoría de los que respondieron lograron la RCI rápidamente, en un máximo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) desde el inicio del tratamiento con Tasigna, y ello de forma sostenida. La tasa de RCC fue del 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la RCC fue algo superior a 3 meses (3,3 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 77% (IC del 95%: 71% - 84%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. Entre los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC del 95%: 77% - 91%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCC. Los pacientes con RHC al inicio alcanzaron la RCI más

rápidamente (en 1,4 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio, el 76% alcanzó la RHC y la mediana del tiempo transcurrido hasta lograrla fue 1 mes, sin que se alcanzase la duración mediana de dicha RHC.

En los pacientes con LMC en fase crónica, la tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 87%.

Fase acelerada: En los 137 pacientes en fase acelerada, la tasa global de RH confirmada fue del 55%. La mayoría de los que respondieron al tratamiento lograron una RH temprana con Tasigna (mediana de 1,0 meses), y ello de forma duradera (la duración mediana de la RH confirmada fue de 21,5 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RH, el 49% (IC del 95%: 35% - 62%) la mantenían al cabo de 24 meses. La tasa de RCI fue del 32% y la mediana del tiempo transcurrido hasta la remisión fue de 2,8 meses. Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 66% (IC del 95%: 50% - 82%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. En la tabla 10 se presentan las tasas de remisión en ambos grupos terapéuticos.

La tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 70% en los pacientes con LMC en fase acelerada.

Tabla 10 Remisión en la leucemia mielógena crónica (LMC)

(Mejor tasa de remisión)	Fase crónica			Fase acelerada		
	Intolerantes (n = 95)	Resistentes (n = 226)	Total (n = 321)	Intolerantes (n = 27)	Resistentes (n = 109)	Total* (n = 137)
<b>Remisión hemática (%)</b>						
Global (IC del 95%)	-	-	-	56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
Completa	90 (79-97)	72 (64-79)	76 <sup>1</sup> (70-82)		30	31
SSL	-	-	-	37	11	12
Retorno a la fase crónica	-	-	-	15	14	12
				4		
<b>Remisión citogenética (%)</b>						
Importante (IC del 95%)	66 (56-76)	56 (49-63)	59 (54-65)	41 (22-61)	30 (22-40)	32 (24-41)
Completa	51	41	44	19	11	21
Parcial	16	15	15	30	11	11
				11		

SSL = sin signos de leucemia/remisión medular.

1 114 pacientes en fase crónica presentaban una RHC al comienzo, por lo que no eran evaluables en cuanto a una remisión hemática completa.

\* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o tolerancia al imatinib.

En el estudio de fase II también se incluyeron grupos terapéuticos separados a fin de estudiar Tasigna en pacientes en fase crónica o acelerada que hubiesen recibido previamente múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosina-cinasas, además del imatinib. De estos 36 pacientes, 30 (el 83%) presentaban resistencia al tratamiento. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna indujo una tasa de RCI del 32% y una tasa de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH global del 36%.

Tras el fracaso del imatinib se observaron 24 mutaciones diferentes de BCR-ABL en el 42% de los pacientes con LMC en fase crónica y en el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Tasigna fue eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

Se llevó a cabo un estudio de fase III sin enmascaramiento en pacientes que habían recibido anteriormente el imatinib durante al menos 2 años. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a dos grupos: uno recibió 400 mg de nilotinib dos veces al día (n=104) y el otro continuó con la misma dosis de imatinib que se administraba antes de la aleatorización (400/600 mg al día) (n=103).

Los pacientes que participaron en el estudio tenían una RCC confirmada por un análisis de médula ósea (prueba citogenética convencional) o una concentración de BCR-ABL en sangre periférica <1% según la escala internacional y una enfermedad persistente confirmada por dos pruebas PCR positivas en los 9 meses anteriores separadas por un intervalo de al menos 8 semanas.

La variable principal fue la proporción de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL con una sensibilidad de la muestra  $\square$  4,5 en la escala logarítmica por debajo del valor inicial normalizado durante los primeros 12 meses del estudio. La proporción de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL a los 24 meses se consideró una variable secundaria importante. Al ingresar en el estudio, el 25% de los pacientes que habían recibido el imatinib durante al menos 2 años no habían alcanzado una remisión molecular importante (RMI).

La variable principal no alcanzó un valor estadísticamente significativo en el primer análisis realizado al cabo de 12 meses ( $p=0,1083$ ), mientras que a los 24 meses, las proporciones de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL fueron del 22,1% y del 8,7% en los grupos del nilotinib y del imatinib, respectivamente ( $p$  nominal = 0,0087). En los pacientes tratados con el imatinib que no habían alcanzado una RMI al cabo de 2 años de tratamiento, el 83,3% la alcanzaron tras el cambio al

nilotinib frente al 53,6% de los que continuaron recibiendo el imatinib ( $p$  nominal = 0,0342).

El perfil toxicológico de una dosis total diaria de 400 mg concordó con el observado en otros estudios que utilizaron el mismo esquema posológico.

**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 reacciones adversas.**
- **Inserto Ref. No. 2016-PSB/GLC-0808-s, de fecha de distribución 23 de marzo de 2016.**
- **Declaración Sucinta, Ref. No. 2016-PSB/GLC-0808-s, de fecha de distribución 23 de marzo de 2016.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

Tasigna está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al Nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

**Advertencias y precauciones**

**Mielodepresión**

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada dos semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielodepresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis.

**Prolongación del intervalo QT**

Los datos in vitro indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado

estacionario fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms (IC  $\pm$  4 ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con Tasigna

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

### Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia

maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

#### Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tassigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

#### Retención de líquidos

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquidos severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de

la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas.

##### En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tassigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n = 279). La mediana de duración del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo: 0,1-70,8 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ( $< 10\%$  y  $\geq 5\%$ ) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y  $< 1\%$ , respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tassigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado estacionario fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue,

respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con Tassigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tassigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas hemáticas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielodepresión, con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-aminotransferasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la tabla 3.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tassigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (n = 321) o acelerada (n = 137) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hemáticas clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$  en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y  $\geq 5\%$ ), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las reacciones adversas hemáticas comprenden la mielodepresión, con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 se presentan en la tabla 3.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes (□ 10%) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia (≥5% y <10%) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

#### Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hemáticas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en los estudios clínicos. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de

frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

**Tabla 2 Reacciones adversas no hemáticas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$  en cualquier grupo tratado con Tasigna)**

(Por favor ver cuadro en el inserto, dado que no es posible adjuntarlo en este formato)

#### Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% entre los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; infrecuentes:  $> 1/1000$  a  $< 1/100$ ; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida»). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) que no figuran en la tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1. Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2. Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis). Infrecuentes: neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis. De frecuencia desconocida: septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B.

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Frecuentes: papiloma cutáneo. De frecuencia desconocida: papiloma oral, paraproteinemia.

#### Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia. De frecuencia desconocida: trombocitopenia, leucocitosis.

### **Trastornos del sistema inmunitario**

**De frecuencia desconocida: hipersensibilidad.**

### **Trastornos endocrinos**

**Infrecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo. De frecuencia desconocida: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.**

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Muy frecuentes: hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo).**

**Frecuentes: desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Infrecuentes: gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia. De frecuencia desconocida: hiperuricemia, hipoglucemia.**

### **Trastornos psiquiátricos**

**Frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad. De frecuencia desconocida: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.**

### **Trastornos del sistema nervioso**

**Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias.**

**Infrecuentes: hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia. De frecuencia desconocida: accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.**

### **Trastornos oculares**

**Frecuentes: hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia). Infrecuentes: disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival. De frecuencia desconocida: papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.**

### **Trastornos del oído y el laberinto**

**Frecuentes: vértigo. De frecuencia desconocida: deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos.**

### Trastornos cardíacos

**Frecuentes:** angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. **Infrecuentes:** insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis. **De frecuencia desconocida:** disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión.

### Trastornos vasculares

**Frecuentes:** hipertensión arterial, crisis vasomotoras. **Infrecuentes:** crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis. **De frecuencia desconocida:** choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica.

### Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

**Frecuentes:** disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. **Infrecuentes:** edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta. **De frecuencia desconocida:** hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaringeo.

### Trastornos gastrointestinales

**Frecuentes:** pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. **Infrecuentes:** hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental. **De frecuencia desconocida:** úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis.

### Trastornos hepatobiliares

**Muy frecuentes:** hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubinemia). **Frecuentes:** alteración de la función hepática. **Infrecuentes:** hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia. **De frecuencia desconocida:** colestasis, hepatomegalia.

### Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

**Frecuentes:** sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme). **Infrecuentes:** exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial. **De frecuencia desconocida:** psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.

### Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

**Frecuentes:** dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en flanco, debilidad muscular. **Infrecuentes:** rigidez osteomuscular, hinchazón articular. **De frecuencia desconocida:** artritis.

### Trastornos renales y urinarios

**Frecuentes:** polaquiuria. **Infrecuentes:** disuria, micción imperiosa, nicturia. **De frecuencia desconocida:** insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

### Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

**Infrecuentes:** mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. **De frecuencia desconocida:** induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

### Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

**Frecuentes:** pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar. **Infrecuentes:** edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío). **De frecuencia desconocida:** edema localizado.

### Pruebas complementarias

**Muy frecuentes:** aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos. **Frecuentes:** disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la -glutamilttransferasa, aumento de la creatinacinasas sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas. **Infrecuentes:** aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea. **De frecuencia desconocida:** aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea.

### Anomalías analíticas

En la tabla 3 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada		LMC Ph+, resistentes o intolerantes	
	Tasigna	Tasigna	Imatinib	LMC-FC
				LMC-FA

	300 mg dos veces al día N = 279	400 mg dos veces al día N = 277	400 mg una vez al día N = 280	N = 321	N = 137
<b>Parámetros hemáticos</b>					
<b>Mielodepresión</b>					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (ASAT)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALAT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

\* Parámetro no recopilado.

**Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tassigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

## Estudios clínicos

### LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes

Se llevó a cabo un estudio de fase II multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia de Tassigna (400 mg dos veces al día) en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al imatinib; se formaron grupos terapéuticos separados para los casos cuya leucemia estaba en fase crónica o en fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 en fase acelerada que participaron en este estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 561 y 264 días, respectivamente (véase la tabla 8). Tassigna se administró sin interrupción (dos veces al día, dos horas después de una comida y sin alimentos adicionales durante una hora como mínimo), salvo que se apreciaran signos de remisión insuficiente o de progresión de la enfermedad. Se permitió aumentar la dosis hasta 600 mg dos veces al día.

**Tabla 8 Duración de la exposición a Tassigna**

	Fase crónica N = 321	Fase acelerada N = 137
Duración mediana del tratamiento (percentiles 25-75)	561 (196-852)	264 (115-595)

Por «resistencia al imatinib» se entendía que el paciente no presentó remisión hemática completa (al cabo de 3 meses), remisión citogenética (al cabo de 6 meses) ni remisión citogenética importante (RCI) (al cabo de 12 meses) o que, tras una remisión citogenética o hemática previa, la leucemia progresó. La «intolerancia al imatinib» comprendía a los pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib por problemas de toxicidad y no presentaban una remisión citogenética importante a su ingreso en el estudio.

En conjunto, el 73% de los pacientes presentaron resistencia al imatinib, y el 27% presentaron intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes padecían leucemia mielógena crónica desde hacía tiempo y habían recibido importantes tratamientos previos con otros antineoplásicos como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos incluso habían recibido sin éxito un trasplante de células progenitoras (véase la tabla 9). La mediana de la mayor dosis previa de imatinib había sido de 600 mg/día en los pacientes en fase crónica o acelerada; la mayor dosis previa de imatinib había sido  $\geq 600$  mg/día en el 74% de los pacientes y un 40% de ellos habían recibido dosis de imatinib  $\geq 800$  mg/día.

**Tabla 9 Características previas de la leucemia mielógena crónica (LMC)**

	Fase crónica (n = 321)	Fase acelerada (n = 137)*
Mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en meses (intervalo de valores)	58 (5-275)	71 (2-298)
<b>Imatinib</b>		
Resistentes	226 (70%)	109 (80%)
Intolerantes sin RCI	95 (30%)	27 (20%)
Duración mediana del tratamiento con imatinib (percentiles 25-75)	976 (519 - 1488)	857 (424 - 1.497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferón previo	58%	50%
Trasplante orgánico previo	7%	8%

\* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o intolerancia al imatinib.

En los pacientes en fase crónica, la variable principal de valoración de la eficacia fue la remisión citogenética importante (RCI), definida como la eliminación [remisión citogenética completa: RCC] o la reducción significativa, hasta <35% [remisión citogenética parcial], de las metafases Ph+ en las células hematopoyéticas Ph+. En la población de pacientes en fase crónica se evaluó la remisión hemática completa (RHC) como variable de valoración secundaria. En los pacientes en fase acelerada, la variable principal de valoración de la eficacia fue la remisión hemática global confirmada (RH), definida como una remisión hemática completa, como la ausencia de signos de leucemia o como el retorno a la fase crónica.

**Fase crónica:** En los 321 pacientes en fase crónica, la tasa de RCI fue del 59%. La mayoría de los que respondieron lograron la RCI rápidamente, en un máximo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) desde el inicio del tratamiento con Tassigna, y ello de forma sostenida. La tasa de RCC fue del 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la RCC fue algo superior a 3 meses (3,3 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 77% (IC del 95%: 71% - 84%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. Entre los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC del 95%: 77% - 91%) la mantenían al

cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCC. Los pacientes con RHC al inicio alcanzaron la RCI más rápidamente (en 1,4 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio, el 76% alcanzó la RHC y la mediana del tiempo transcurrido hasta lograrla fue 1 mes, sin que se alcanzase la duración mediana de dicha RHC.

En los pacientes con LMC en fase crónica, la tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 87%.

**Fase acelerada:** En los 137 pacientes en fase acelerada, la tasa global de RH confirmada fue del 55%. La mayoría de los que respondieron al tratamiento lograron una RH temprana con Tassigna (mediana de 1,0 meses), y ello de forma duradera (la duración mediana de la RH confirmada fue de 21,5 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RH, el 49% (IC del 95%: 35% - 62%) la mantenían al cabo de 24 meses. La tasa de RCI fue del 32% y la mediana del tiempo transcurrido hasta la remisión fue de 2,8 meses. Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 66% (IC del 95%: 50% - 82%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. En la tabla 10 se presentan las tasas de remisión en ambos grupos terapéuticos.

La tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 70% en los pacientes con LMC en fase acelerada.

**Tabla 10 Remisión en la leucemia mielógena crónica (LMC)**

(Mejor tasa de remisión)	Fase crónica			Fase acelerada		
	Intolerantes (n = 95)	Resistentes (n = 226)	Total (n = 321)	Intolerantes (n = 27)	Resistentes (n = 109)	Total* (n = 137)
<b>Remisión hemática (%)</b>						
Global (IC del 95%)	-	-	-	56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
Completa	90 (79-97)	72 (64-79)	76 <sup>1</sup> (70-82)	37	30	31
SSL	-	-	-	15	11	12
Retorno a la fase crónica	-	-	-	4	14	12
<b>Remisión citogenética (%)</b>						
Importante (IC del 95%)	66 (56-76)	56 (49-63)	59 (54-65)	41 (22-61)	30 (22-40)	32 (24-41)
Completa	51	41	44	30	19	21
Parcial	16	15	15	11	11	11

SSL = sin signos de leucemia/remisión medular.

1 114 pacientes en fase crónica presentaban una RHC al comienzo, por lo que no eran evaluables en cuanto a una remisión hemática completa.

\* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o tolerancia al imatinib.

En el estudio de fase II también se incluyeron grupos terapéuticos separados a fin de estudiar Tasigna en pacientes en fase crónica o acelerada que hubiesen recibido previamente múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosinasa, además del imatinib. De estos 36 pacientes, 30 (el 83%) presentaban resistencia al tratamiento. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna indujo una tasa de RCI del 32% y una tasa de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH global del 36%.

Tras el fracaso del imatinib se observaron 24 mutaciones diferentes de BCR-ABL en el 42% de los pacientes con LMC en fase crónica y en el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Tasigna fue eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

Se llevó a cabo un estudio de fase III sin enmascaramiento en pacientes que habían recibido anteriormente el imatinib durante al menos 2 años. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a dos grupos: uno recibió 400 mg de nilotinib dos veces al día (n=104) y el otro continuó con la misma dosis de imatinib que se administraba antes de la aleatorización (400/600 mg al día) (n=103).

Los pacientes que participaron en el estudio tenían una RCC confirmada por un análisis de médula ósea (prueba citogenética convencional) o una concentración de BCR-ABL en sangre periférica <1% según la escala internacional y una enfermedad persistente confirmada por dos pruebas PCR positivas en los 9 meses anteriores separadas por un intervalo de al menos 8 semanas.

La variable principal fue la proporción de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL con una sensibilidad de la muestra  $\square$  4,5 en la escala logarítmica por debajo del valor inicial normalizado durante los primeros 12 meses del estudio. La proporción de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL a los 24 meses se consideró una variable secundaria importante. Al ingresar en el estudio, el 25% de los pacientes que habían recibido el imatinib durante al menos 2 años no habían alcanzado una remisión molecular importante (RMI).

La variable principal no alcanzó un valor estadísticamente significativo en el primer análisis realizado al cabo de 12 meses ( $p=0,1083$ ), mientras que a los 24 meses, las proporciones de pacientes que llegaron a tener valores indetectables de BCR\_ABL fueron del 22,1% y del 8,7% en los grupos del nilotinib y del imatinib, respectivamente ( $p$  nominal = 0,0087). En los pacientes tratados con el imatinib que no habían alcanzado una RMI al cabo de 2 años de tratamiento, el 83,3% la alcanzaron tras el cambio al nilotinib frente al 53,6% de los que continuaron recibiendo el imatinib ( $p$  nominal = 0,0342).

El perfil toxicológico de una dosis total diaria de 400 mg concordó con el observado en otros estudios que utilizaron el mismo esquema posológico.

### 3.4.2 NORVIR® TABLETAS

Expediente : 20019985  
 Radicado : 2016068908  
 Fecha : 24/05/2016  
 Interesado : AbbVie SAS

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 100 mg de Ritonavir.

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas con película

Indicaciones: Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH cuando la terapia está justificada y basada en la evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: En pacientes con conocida hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes de la fórmula, embarazo, lactancia y daño hepático.

Precaución: por sus múltiples interacciones a través del sistema citocromo p450, debe establecerse estricta vigilancia con medicamentos administrados concomitantemente.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las advertencias y precauciones.

Reacciones alérgicas:

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de stevens-johnson.

#### Reacciones hepáticas:

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis b o c subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con sida avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

#### Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

#### Diabetes mellitus/hiperglucemia:

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con vih que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante

la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### Toxicidad en neonatos pretérmino:

No se ha establecido una dosis segura y efectiva de ritonavir solución oral en la población de neonatos pretérmino. Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (43.2% v/v) y propilenglicol (26.57% p/v). Ritonavir solución oral no debe ser administrado a neonatos pretérmino en el periodo postnatal inmediato, debido a posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo del propilenglicol, lo cual puede conducir a elevación de la concentración. Los neonatos pretérmino pueden estar en un riesgo incrementado de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a una menor habilidad de metabolizar el propilenglicol, llevando así a acumulación y a potenciales eventos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que serán administrados a infantes deben tomarse en cuenta para evitar la toxicidad por estos excipientes.

#### Interacciones fármaco-fármaco:

##### Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del cyp3a por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

##### Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo p3a4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

##### Inhibidores de la pde-5:

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso simultáneo de

sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

#### Productos herbales:

Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan hierba de san juan (*hypericum perforatum*), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

#### Inhibidores de la hmg-coa reductasa:

Los inhibidores de la hmg-coa reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma cyp3a para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma cyp3a4. Mientras que la eliminación de la rosuvastatina no depende de la isoforma cyp3a, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la hmg-coa reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

#### Antagonista del alfa1-adrenorreceptor:

Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma cyp3a4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

#### Antimicobacteriano

El saquinavir/ritonavir no deben administrarse junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de cyp3a4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### Inhibidor de la proteasa:

El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se

garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis b crónica o con coinfección con hepatitis c, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

#### Resistencia/resistencia cruzada:

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

#### Pruebas de laboratorio:

Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

#### Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipo a y b tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor viii adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

#### Prolongación del intervalo PR:

Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo pr en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardíaca subyacente y anormalidades preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos qt ó pr.

#### Trastornos de los lípidos:

La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el Mycobacterium avium, el citomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

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.

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.
- Inserto Versión CCDS 02340216, febrero de 2016
- Información para prescribir Versión CCDS 02340216, febrero de 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la Tabla 1.

#### Tabla 1

Fármacos que están contraindicadas con ritonavir.

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenergico alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, flecainida, quinidina, propafenona, encainida	Potencial para producir arritmias cardiacas
Antimicrobiano	Ácido fusídico	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea.
Antifúngicos	Voriconazol	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
Antigotosos	Colchicina	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistaminas	Astemizol, terfenadina	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes
Antipsicóticos	Blonanserin	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Los reportes postmercado de toxicidad aguda del ergot, caracterizada por vaso-espasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidro-ergotamina o metil-ergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Potencial para arritmias cardiacas
Productos herbales	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una

		pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis
Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Neurolépticos	Pimozida	Potencial para arritmias cardiacas
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/ hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.
(*) Ver “ <b>ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</b> ” e “ <b>INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO</b> ” para la coadministración de sildenafil a pacientes con disfunción eréctil		

### Advertencias y precauciones

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

### Reacciones alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

### Reacciones hepáticas

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (ver “Farmacología Clínica”: insuficiencia hepática).

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver la Tabla 3). Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

#### Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis.

Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

#### Diabetes mellitus/hiperglucemia

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### Interacciones Fármaco-fármaco

#### Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

#### Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo P3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

#### Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso simultáneo de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

#### Productos herbales

Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

#### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma CYP3A para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente

con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma CYP3A4. Mientras que la eliminación de la rosuvastatina no depende de la isoforma CYP3A, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

#### Antagonista del alfa1-adrenorreceptor

Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma CYP3A4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

#### Antimicobacteriano

El saquinavir/ritonavir no deben administrarse junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

#### Inhibidor de la proteasa

El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis B crónica o con coinfección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

#### Resistencia/resistencia cruzada

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

### Pruebas de laboratorio

Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

### Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia Tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

### Prolongación del intervalo PR

Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardíaca subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de Saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos QT ó PR.

### Trastornos de los lípidos

La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

### Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el Norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el Mycobacterium avium, el citomegalovirus, Pneumocystis jiroveci pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

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.

**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 CCDS 02340216, febrero de 2016**
- **Información para prescribir Versión CCDS 02340216, febrero de 2016**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

#### Contraindicaciones

Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa para ese inhibidor de la proteasa incluyendo las contraindicaciones.

Los estudios in vitro han demostrado que ritonavir es un potente inhibidor de muchas biotransformaciones mediadas por el citocromo P450. Basados principalmente en una revisión de la literatura, se espera que ritonavir produzca grandes aumentos en las concentraciones en plasma de los fármacos metabolizadas por el citocromo P450. La coadministración de ritonavir está contraindicada con los fármacos listados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

**Fármacos que están contraindicadas con ritonavir.**

Clase de fármaco	Fármacos dentro de la clase que está contraindicada con el Ritonavir	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenergico receptor alfa 1	Alfuzosina clorhidrato	Potencial para producir hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina,	Potencial para producir arritmias cardiacas

	<b>encainida</b>	
<b>Antimicrobiano</b>	<b>Ácido fusídico</b>	Potencial de aumento de eventos adversos asociados al ácido fusídico, como la hepatitis o la supresión de la médula ósea.
<b>Antifúngicos</b>	<b>Voriconazol</b>	Reducciones significativas en las concentraciones en plasma del voriconazol pueden llevar a pérdida de la respuesta antifúngica
<b>Antigotosos</b>	<b>Colchicina</b>	Potencial de reacciones serias o amenazantes de la vida en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
<b>Antihistaminas</b>	<b>Astemizol, terfenadina</b>	El aumento en las concentraciones en plasma del astemizol y terfenadina incrementan el riesgo de arritmias serias de estos agentes
<b>Antipsicóticos</b>	<b>Blonanserin</b>	Puede resultar en un incremento potencial en la frecuencia o en la intensidad de toxicidades neurológicas conocidas u otras toxicidades asociadas con el blonanserin
<b>Derivados del ergot</b>	<b>Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina</b>	Los reportes postmercado de toxicidad aguda del ergot, caracterizada por vaso-espasmo e isquemia del tejido, se ha asociado con la coadministración de ritonavir y la ergonovina, ergotamina, dihidro-ergotamina o metil-ergonovina
<b>Agente para la motilidad gastrointestinal</b>	<b>Cisaprida</b>	Potencial para arritmias cardiacas
<b>Productos herbales</b>	<b>Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)</b>	La coadministración puede llevar a una disminución de los niveles de ritonavir y a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>	<b>Lovastatina, simvastatina</b>	Potencial para miopatía incluyendo la rabdomiólisis

Agonista del beta-adrenoceptor de acción prolongada	Salmeterol	Puede resultar en un potencial riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares, asociados con el salmeterol
Neurolépticos	Pimozida	Potencial para arritmias cardiacas
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)	Potencial incrementado por eventos adversos asociados con el sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope)
Sedantes/hipnóticos	Midazolam, triazolam	Es probable que ritonavir produzca grandes aumentos en estos sedantes e hipnóticos altamente metabolizados, resultando en un potencial de una prolongada o incrementada sedación o depresión respiratoria.
(*) Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO” para la coadministración de sildenafil a pacientes con disfunción eréctil		

### Advertencias y precauciones

Cuando se coadministra ritonavir con otros inhibidores de la proteasa, consultar la información de prescripción completa del inhibidor de la proteasa incluyendo las Advertencias y Precauciones.

### Reacciones alérgicas

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo urticaria, erupciones de la piel, broncoespasmo y angioedema. Se han reportado también raros casos de anafilaxis y del síndrome de Stevens-Johnson.

### Reacciones hepáticas

Ritonavir se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe tenerse precaución al ser administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (ver “Farmacología Clínica”: insuficiencia hepática).

Han ocurrido elevaciones de la transaminasa hepática que exceden 5 veces el límite superior normal, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que reciben ritonavir, solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (ver la Tabla 3). Puede existir un riesgo incrementado de elevaciones de la transaminasa en pacientes con hepatitis B o C subyacente. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar ritonavir a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anormalidades de las enzimas hepáticas o con hepatitis.

Existen reportes post-mercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Estas han ocurrido generalmente en pacientes que toman simultáneamente múltiples medicaciones y/o pacientes con SIDA avanzado. No se ha establecido una relación causal definitiva.

#### **Pancreatitis**

Se ha observado pancreatitis en pacientes que reciben terapia con ritonavir, incluyendo aquellos que han desarrollado hipertrigliceridemia. Se han observado en algunos casos fatalidades. Los pacientes con la enfermedad de VIH avanzada pueden estar en riesgo incrementado de triglicéridos elevados y pancreatitis. Debe considerarse la pancreatitis si se observan síntomas clínicos (náuseas, vómito, dolor abdominal) o anormalidades en los valores de laboratorio (tales como valores incrementados de lipasa o amilasa en suero), sugestivos de pancreatitis. Los pacientes que exhiben estos signos o síntomas se deben evaluar y debe discontinuarse la terapia con ritonavir si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

#### **Diabetes mellitus/hiperglucemia**

Durante la vigilancia post-mercadeo se ha reportado la aparición de novo de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que reciben terapia inhibidora de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación de la terapia con insulina o ajustes de la dosis de insulina y de otros agentes hipoglucémicos orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ha ocurrido cetoacidosis diabética. En estos pacientes que discontinuaron la terapia inhibidora de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y tampoco se ha establecido una relación causal entre la terapia inhibidora de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### **Interacciones Fármaco-fármaco**

##### **Agentes antigotosos**

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

### Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

### Corticosteroides

No se recomienda el uso concomitante de ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoforma citocromo P3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos por corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de ritonavir y propionato de fluticasona pueden aumentar significativamente las concentraciones del propionato de fluticasona en plasma y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal, al ser coadministrado ritonavir con el propionato de fluticasona o budesonida, administrados inhalada o intranasalmente.

### Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la coadministración de ritonavir con avanafil.

Debe ejercerse precaución particular al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil, en pacientes que reciben ritonavir. La coadministración de ritonavir con estos fármacos es de esperar que aumente sustancialmente sus concentraciones y puede resultar en eventos adversos asociados incrementados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso simultáneo de sildenafil con ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

### Productos herbales

Los pacientes que reciben ritonavir no deben usar productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que puede esperarse que la coadministración reduzca las concentraciones en plasma de ritonavir. Esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, simvastatina y lovastatina, son altamente dependientes de la isoforma CYP3A para el metabolismo, por consiguiente, el uso concomitante de ritonavir con la simvastatina o con la lovastatina, está contraindicado debido a un riesgo incrementado de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis. Debe ejercerse precaución y se debe considerar reducir la dosis si se usa ritonavir simultáneamente con la atorvastatina, que se metaboliza en un menor grado a la isoforma CYP3A4. Mientras que la eliminación

de la rosuvastatina no depende de la isoforma CYP3A, se ha reportado una elevación de la exposición a la rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

#### **Antagonista del alfa1-adrenorreceptor**

Basados en los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el ketoconazol, otro potente inhibidor de la isoforma CYP3A4 y alfuzosina, se espera un incremento significativo en la exposición a la alfuzosina en presencia de ritonavir (600 mg, administrados dos veces diarias). Por consiguiente, no debe coadministrarse la alfuzosina con ritonavir.

#### **Antimicobacteriano**

El saquinavir/ritonavir no deben administrarse junto con el rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad severa (presentando un aumento en las transaminasas hepáticas) si los 3 fármacos se administran concomitantemente.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

#### **Inhibidor de la proteasa**

El tipranavir coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas fatalidades. Se garantiza vigilancia extra en pacientes con hepatitis B crónica o con coinfección con hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de hepatotoxicidad.

#### **Resistencia/resistencia cruzada**

El potencial para la resistencia cruzada con el VIH entre los inhibidores de la proteasa, no se ha explorado completamente. Por consiguiente, se desconoce el efecto que tenga la terapia con ritonavir sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa, administrados subsecuentemente o de común acuerdo.

### Pruebas de laboratorio

Se ha asociado a ritonavir con alteraciones en los triglicéridos, colesterol, SGOT, SGPT, GGT, CPK y el ácido úrico. Deben hacerse análisis de laboratorio adecuados antes de comenzar la terapia con ritonavir y a intervalos periódicos, o si aparecen algunos signos o síntomas clínicos durante la terapia.

### Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos sobre la piel y hemartrosis, en pacientes con hemofilia Tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se suministró el factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, se continuó o se reintrodujo la terapia inhibidora de la proteasa. Se ha postulado una relación causal aunque no se ha establecido un mecanismo de acción.

### Prolongación del intervalo PR

Ritonavir ha mostrado causar una prolongación modesta asintomática del intervalo PR en algunos pacientes. Existen reportes raros de bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes que reciben ritonavir, y con enfermedad estructural cardíaca subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción, o en pacientes que reciben fármacos que se sabe prolongan el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir). Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

El uso simultáneo de Saquinavir y ritonavir puede afectar la actividad eléctrica del corazón como prolongación de los intervalos QT ó PR.

### Trastornos de los lípidos

La terapia de ritonavir, sola o combinada, con saquinavir ha resultado en incrementos sustanciales en la concentración de los triglicéridos totales y del colesterol. El análisis de los triglicéridos y del colesterol debe hacerse antes de comenzar la terapia de ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos deben manejarse de forma clínicamente adecuada.

### Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados con el VIH, tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo el Norvir®. Durante la fase inicial de la terapia antirretroviral combinada, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales (tales como las infecciones producidas por el Mycobacterium avium, el citomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia o la tuberculosis) que pueden requerir evaluación y tratamiento adicional.

**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.**

### 3.4.3 KALETRA TABLETAS 200/50 KALETRA TABLETAS 100/25 KALETRA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19967068 / 19994092 / 19911481  
Radicado : 2016068909 / 2016068912 / 2016068914  
Fecha : 24/05/2016  
Interesado : AbbVie S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta contiene 200mg de Lopinavir + 50mg de Ritonavir.  
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lopinavir + 25mg de Ritonavir  
Cada mL de solución oral contiene 80mg de Lopinavir + 20mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta, tableta recubierta, solución oral.

Indicaciones: Lopinavir/Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

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, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y torsades de puntas, sin embargo la causalidad de kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

#### 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.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de cyp3a4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con lopinavir/ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

#### Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del cyp3a por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### 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 (PAH, por sus siglas en inglés).

### 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:

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 (CMÍN) respectivamente, de lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

### Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercado 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 discontinuaron 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. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

#### 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.

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 cardiaca 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.

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 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.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 03080216, febrero 2016
- Información para prescribir versión CCDS 03080216, febrero 2016

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

KALETRA 200/50 (Uso en Adultos)

#### 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. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

<b>Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir</b>	
<b>Clase de Fármaco</b>	<b>Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse</b>
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Neurolépticos	Pimozida
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

### Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

### 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 antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.



sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

#### 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

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<sub>mín</sub>) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

#### Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado 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. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

### 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.

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 cardiaca 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.

#### 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 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.

#### Kaletra 100/25 Y Solución Oral (Uso Pediátrico)

#### 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. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

<b>Tabla 1</b>	
<b>Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir</b>	
<b>Clase de Fármaco</b>	<b>Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse</b>
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Ácido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin
Benzodiazepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida

Producto herbal	Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Neurólépticos	Pimozida
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

### Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

### 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 antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

### 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.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se

recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

#### Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

#### 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 (PAH, por sus siglas en inglés).

#### 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

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 rabiomiólisis.

### 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<sub>mín</sub>) 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 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 postmercado 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. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

### 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.

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.

#### 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 desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii 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. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse al cocepto emitido mediante Acta No. 25 de 2012, numeral 3.6.4., en el sentido de incluir en el ítem de las interacciones del material de acondicionamiento, inserto e información para prescribir lo relacionado con la interacción farmacológica entre Boceprevir y el Ritonavir en combinación con otros Inhibidores de la proteasa del VIH (Atazanavir, Lopinavir, Darunavir). Estas combinaciones pueden reducir potencialmente la efectividad de las moléculas cuando se administran de forma concomitante en pacientes coinfectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Hepatitis C (VHC).

#### 3.4.4 MAXIPIME 1g MAXIPIME INYECTABLE 2g

Expediente : 200984 / 19943486  
Radicado : 2016069157 / 2016069260  
Fecha : 24/05/2016  
Interesado : Merck S.A.

#### Composición:

Cada frasco ampolla contiene 1000 mg de Cefepime Base

Cada frasco ampolla contiene 2000 mg de Cefepime Base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Maxipime® está indicado en adultos para el tratamiento de las infecciones que se enlistan a continuación, cuando son causadas por bacterias susceptibles:

- Infecciones de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía y bronquitis.
- Infecciones de las vías urinarias, complicadas- incluyendo pielonefritis- como no complicadas.
- Infecciones de la piel y estructuras cutáneas.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones de las vías biliares. Infecciones ginecológicas.
- Septicemia.
- Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril.
- Pacientes pediátricos (niños mayores de 2 meses): maxipime® está indicado en pacientes pediátricos para el tratamiento de las infecciones enlistadas a continuación, cuando son causadas por bacterias susceptibles:
- Neumonía.
- Infecciones de las vías urinarias, complicadas-- incluyendo pielonefritis- como no complicadas.
- Infecciones de la piel y estructuras cutáneas.
- Septicemia.
- Terapia empírica para pacientes con neutropenia febril.
- Meningitis bacteriana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. No atraviesa barrera hematoencefálica.

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

- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 12-febrero-2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

### Contraindicaciones

Maxipime<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes de la fórmula, antibióticos de la clase de cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.

### Advertencias y precauciones de uso

En pacientes con deterioro de la función renal, tal como excreción urinaria reducida debida a insuficiencia renal (depuración de creatinina  $\leq 50$  mL/min.) u otras condiciones que pueden comprometer la función renal, debe ajustarse la dosis de MAXIPIME<sup>®</sup> para compensar la tasa de eliminación renal más lenta. Debido a que en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que comprometen la función renal pueden presentarse concentraciones séricas elevadas y prolongadas del antibiótico con las dosis usuales, la dosis de mantenimiento debe reducirse cuando cefepime se administra a tales pacientes. La dosis continua debe administrarse de acuerdo al grado de deterioro renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes. Durante estudios de vigilancia post comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos serios: encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal. La mayoría de los casos se presentó en pacientes con deterioro renal que recibieron dosis de Maxipime<sup>®</sup> que excedían las recomendaciones. En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de suspender el tratamiento con cefepime y/o después de hemodiálisis; sin embargo, algunos casos incluyeron un resultado fatal.

Advertencias y precauciones específicas para esta clase de fármacos se ha reportado Clostridium difficile relacionada a diarrea (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Maxipime<sup>®</sup> y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere una historia médica cuidadosa ya que se ha reportado que CDAD puede presentarse hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, podría ser necesario suspender el uso en curso de antibióticos no dirigidos contra Clostridium difficile.

Cuando se administran fármacos con potencial nefrotóxico, como aminoglicósidos y diuréticos potentes junto con Máxipime<sup>®</sup> debe vigilarse cuidadosamente la función renal.

### Advertencias y precauciones específicas para el producto

Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia, en particular a fármacos. Al igual que con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales.

Si ocurre alguna reacción alérgica a Maxipime® debe suspenderse el fármaco y tratar al paciente de modo apropiado. Reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir adrenalina y otra terapéutica de apoyo.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de Maxipime® puede provocar sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si se presentara superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Se ha observado en ratas que no hay reducción de la fertilidad. No existen datos sobre el uso de cefepime en la fertilidad humana.

Embarazo:

Estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos no han demostrado evidencia de daño fetal; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos este fármaco debe administrarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario.

Lactancia:

Cefepime se excreta en la leche materna humana en muy bajas concentraciones. Es necesario tener precaución cuando se administra cefepime a mujeres lactando.

Uso en Pacientes Geriátricos:

De más de 6.400 adultos tratados con Maxipime® en estudios clínicos, 35% tenían 65 años de edad o más mientras que 16% tenían 75 años de edad o más. En estudios clínicos en pacientes geriátricos que recibieron la dosis usual recomendada para adultos, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a las de pacientes adultos no geriátricos, a menos que los pacientes tuvieran insuficiencia renal I. Hubo unaprolongación modesta en la vida media de eliminación y valores más bajos de depuración renal en comparación con los observados en personas más jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis si la función renal está comprometida.

Se sabe que cefepime es eliminado principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que existe mayor probabilidad de que los pacientes de edad avanzada tengan función renal disminuida, debe procederse con precaución al

seleccionar la dosis y la función renal debe ser monitoreada. Se han presentado eventos adversos graves incluyendo encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal en pacientes geriátricos con insuficiencia renal a quienes se administró la dosis usual de cefepime.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y maquinaria

No se ha estudiado el efecto de Maxipime® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, posibles reacciones adversas como estado alterado de conciencia, mareos, confusión o alucinaciones pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

- **Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión CCDS 12-febrero-2016.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.**

**Contraindicaciones:**

**Maxipime® está contraindicado en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes de la fórmula, antibióticos de la clase de cefalosporinas, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos.**

**Advertencias y precauciones de uso:**

**En pacientes con deterioro de la función renal, tal como excreción urinaria reducida debida a insuficiencia renal (depuración de creatinina  $\leq 50$  mL/min.) u otras condiciones que pueden comprometer la función renal, debe ajustarse la dosis de Maxipime® para compensar la tasa de eliminación renal más lenta. Debido a que en pacientes con insuficiencia renal u otras condiciones que comprometen la función renal pueden presentarse concentraciones séricas elevadas y prolongadas del antibiótico con las dosis usuales, la dosis de mantenimiento debe reducirse cuando cefepime se administra a tales pacientes. La dosis continua debe administrarse de acuerdo al grado de deterioro renal, gravedad de la infección y sensibilidad de los organismos causantes. Durante estudios de vigilancia post comercialización, se reportaron los siguientes eventos adversos serios: encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclono, convulsiones (incluyendo**

estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal. La mayoría de los casos se presentó en pacientes con deterioro renal que recibieron dosis de Maxipime<sup>®</sup> que excedían las recomendaciones. En general, los síntomas de neurotoxicidad se resolvieron después de suspender el tratamiento con cefepime y/o después de hemodiálisis; sin embargo, algunos casos incluyeron un resultado fatal.

Advertencias y precauciones específicas para esta clase de fármacos se ha reportado Clostridium difficile relacionada a diarrea (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Maxipime<sup>®</sup> y puede variar en severidad desde diarrea leve hasta colitis mortal. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Se requiere una historia médica cuidadosa ya que se ha reportado que CDAD puede presentarse hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, podría ser necesario suspender el uso en curso de antibióticos no dirigidos contra Clostridium difficile.

Cuando se administran fármacos con potencial nefrotóxico, como aminoglicósidos y diuréticos potentes junto con Máxipime<sup>®</sup> debe vigilarse cuidadosamente la función renal.

#### Advertencias y precauciones específicas para el producto

Los antibióticos deben administrarse con precaución a cualquier paciente que haya mostrado alguna forma de alergia, en particular a fármacos. Al igual que con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales.

Si ocurre alguna reacción alérgica a Maxipime<sup>®</sup> debe suspenderse el fármaco y tratar al paciente de modo apropiado. Reacciones graves de hipersensibilidad podrían requerir adrenalina y otra terapéutica de apoyo.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de Maxipime<sup>®</sup> puede provocar sobrecrecimiento de organismos no susceptibles. Si se presentara superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

##### Fertilidad:

Se ha observado en ratas que no hay reducción de la fertilidad. No existen datos sobre el uso de cefepime en la fertilidad humana.

**Embarazo:**

Estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos no han demostrado evidencia de daño fetal; sin embargo, no se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos este fármaco debe administrarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario.

**Lactancia:**

Cefepime se excreta en la leche materna humana en muy bajas concentraciones. Es necesario tener precaución cuando se administra cefepime a mujeres lactando.

**Uso en Pacientes Geriátricos**

De más de 6.400 adultos tratados con Maxipime® en estudios clínicos, 35% tenían 65 años de edad o más mientras que 16% tenían 75 años de edad o más. En estudios clínicos en pacientes geriátricos que recibieron la dosis usual recomendada para adultos, la eficacia clínica y la seguridad fueron comparables a las de pacientes adultos no geriátricos, a menos que los pacientes tuvieran insuficiencia rena I. Hubo unaprolongación modesta en la vida media de eliminación y valores más bajos de depuración renal en comparación con los observados en personas más jóvenes. Se recomienda ajustar la dosis si la función renal está comprometida.

Se sabe que cefepime es eliminado principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco pueden ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que existe mayor probabilidad de que los pacientes de edad avanzada tengan función renal disminuida, debe procederse con precaución al seleccionar la dosis y la función renal debe ser monitoreada. Se han presentado eventos adversos graves incluyendo encefalopatía reversible (trastorno de la conciencia incluyendo confusión, alucinaciones, estupor y coma), mioclonos, convulsiones (incluyendo estado epiléptico no convulsivo) y/o insuficiencia renal en pacientes geriátricos con insuficiencia renal a quienes se administró la dosis usual de cefepime.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y maquinaria:**

No se ha estudiado el efecto de Maxipime® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Sin embargo, posibles reacciones adversas como estado alterado de conciencia, mareos, confusión o alucinaciones pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**3.4.5 LEPONEX® 100 mg COMPRIMIDOS**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 10 N.º 64/28  
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co

Acta No. 21 de 2016 Primera Parte SEMPB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

## LEPONEX® 25 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 22511 / 1980471  
 Radicado : 2016071544 / 2016071546  
 Fecha : 27/05/2016  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

### Composición:

Cada tableta contiene 100g de Clozapina base  
 Cada comprimido contiene 25mg de Clozapina

Forma farmacéutica: Tableta, comprimido

Indicaciones: Neuroleptico con acción antipsicótica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de leponex. Pacientes a quienes no resulta posible hacerles análisis sanguíneos regulares. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o la agranulocitosis de una quimioterapia anterior). Alteraciones funcionales de la médula ósea. Epilepsia no controlada. Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos. O colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por causas diversas o trastornos renales o cardiacos graves (por ejemplo, miocarditis). Hepatopatía activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática. Íleo paralítico.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

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

- Modificación de otras precauciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0801-s
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0801-s
- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0801-s

Nuevas precauciones:

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de eosinófilos supere los 3000/mm<sup>3</sup>. El tratamiento no se reanuda hasta que el número de eosinófilos caiga por debajo de 1000/mm<sup>3</sup>.

#### Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de plaquetas sea inferior a 50 000/mm<sup>3</sup>.

#### Trastornos cardiovasculares

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares severos contraindican el tratamiento) la dosis inicial debe ser de 12,5 mg en una toma el primer día, y las dosis ulteriores se irán aumentando lentamente y con pequeños incrementos.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. En ocasiones raras (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en relación con incrementos rápidos de la dosis, pero en casos muy raros han aparecido incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inicien un tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. En raras ocasiones durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, pueden aparecer taquicardias persistentes en reposo, acompañadas de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tales manifestaciones requieren una evaluación diagnóstica urgente que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste de la dosis. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis, debe suspenderse el tratamiento con Leponex. Estos signos y síntomas pueden aparecer en muy raras ocasiones en fases más avanzadas del tratamiento, y pueden deberse a una miocardiopatía. Se llevarán a cabo más pruebas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

Si se diagnostica una miocardiopatía mientras el paciente está en tratamiento con Leponex/Clozaril, cabe la posibilidad de que aparezca una insuficiencia mitral. Se ha observado insuficiencia mitral en casos de miocardiopatía relacionada con el tratamiento con Leponex/Clozaril; en esos pacientes la ecografía bidimensional mostró una regurgitación mitral de grado leve o moderado.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson se debe vigilar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento

Nuevas reacciones adversas:



**Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, estimada a partir de las notificaciones espontáneas y de los informes de ensayos clínicos**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes

Leucopenia o disminución del número de leucocitos o

Infrecuentes	neutropenia; eosinofilia, leucocitosis
Raros	Agranulocitosis
Muy raros	Anemia
<b>Trastornos metabólicos y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, trombocitosis
Raros	Aumento de peso
Muy raros	Agravamiento de la diabetes, intolerancia a la glucosa, aparición de diabetes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes	Disartria
Raros	Disfemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Somnolencia o sedación, mareo
Frecuentes	Crisis epilépticas o convulsiones o sacudidas mioclónicas, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea
Infrecuentes	Síndrome maligno por neurolépticos
Raros	Confusión, delirio
Muy raros	Discinesia tardía, síntomas obsesivos compulsivos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy frecuentes	Taquicardia
Frecuentes	Alteraciones electrocardiográficas
Raros	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis
Muy raros	Miocardopatía
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Síncope, hipotensión postural, hipertensión
Raros	Tromboembolia
<b>Trastornos respiratorios</b>	
Raros	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones de las vías respiratorias bajas, que pueden ser mortales
Muy raros	Depresión respiratoria o paro respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estreñimiento, sialorrea
Frecuentes	Náuseas, vómitos, xerostomía
Raros	Disfagia
Muy raros	Obstrucción intestinal o íleo o impactación fecal, aumento de tamaño de la glándula parótida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raros	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática
Muy raros	Necrosis hepática fulminante
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raros	Reacciones cutáneas
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros	Nefritis intersticial

Se han observado muy raramente casos de taquicardia ventricular, paro cardiaco y prolongación del intervalo QT, que pueden asociarse con taquicardias helicoidales (torsade de pointes), si bien no se ha establecido una relación causal concluyente con el uso de este fármaco.

**Tabla 4 Reacciones adversas al medicamento registradas en notificaciones espontáneas y en la literatura médica (frecuencia desconocida)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>
Septicemia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
Angioedema, vasculitis leucocitoclástica
<b>Trastornos del sistema endocrino</b>
Seudofeocromocitoma
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Síndrome colinérgico, alteraciones electroencefalográficas, pleurotónos
<b>Trastornos cardíacos</b>
Infarto de miocardio, mortal en algunos casos, dolor torácico o angina de pecho, palpitaciones, fibrilación auricular, insuficiencia mitral asociada a miocardiopatía por clozapina
<b>Trastornos vasculares</b>
Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios</b>
Congestión nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Diarrea, molestias abdominales o pirosis o dispepsia, colitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>
Esteatosis hepática, necrosis hepática, hepatotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis hepática, trastornos hepáticos, incluidos los eventos hepáticos de consecuencias potencialmente mortales tales como lesión hepática (hepatocelular, colestásica o mixta), insuficiencia hepática potencialmente mortal y trasplante hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Trastorno de la pigmentación
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>
Debilidad muscular, espasmos musculares, mialgias, lupus eritematoso sistémico
<b>Trastornos renales y urinarios</b>
Insuficiencia renal, enuresis nocturna
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>
Eyacuación retrógrada

**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 otras precauciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 2016-PSB/GLC-0801-s**
- **Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0801-s**

- Declaración sucinta versión 2016-PSB/GLC-0801-s

**Nuevas precauciones:**

**Otras precauciones**

**Eosinofilia**

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de eosinófilos supere los 3000/mm<sup>3</sup>. El tratamiento no se reanudará hasta que el número de eosinófilos caiga por debajo de 1000/mm<sup>3</sup>.

**Trombocitopenia**

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de plaquetas sea inferior a 50 000/mm<sup>3</sup>.

**Trastornos cardiovasculares**

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares severos contraindican el tratamiento) la dosis inicial debe ser de 12,5 mg en una toma el primer día, y las dosis ulteriores se irán aumentando lentamente y con pequeños incrementos.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. En ocasiones raras (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en relación con incrementos rápidos de la dosis, pero en casos muy raros han aparecido incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inicien un tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. En raras ocasiones durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, pueden aparecer taquicardias persistentes en reposo, acompañadas de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tales manifestaciones requieren una evaluación diagnóstica urgente que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste de la dosis. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis, debe suspenderse el tratamiento con Leponex. Estos signos y síntomas pueden aparecer en muy raras ocasiones en fases más avanzadas del tratamiento, y pueden deberse a una miocardiopatía. Se llevarán a cabo más pruebas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

Si se diagnostica una miocardiopatía mientras el paciente está en tratamiento con Leponex/Clozaril, cabe la posibilidad de que aparezca una insuficiencia mitral. Se ha observado insuficiencia mitral en casos de miocardiopatía relacionada con el tratamiento con Leponex/Clozaril; en esos pacientes la ecografía bidimensional mostró una regurgitación mitral de grado leve o moderado.

**En los pacientes con enfermedad de Parkinson se debe vigilar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento**

**Nuevas reacciones adversas:**

**Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, estimada a partir de las notificaciones espontáneas y de los informes de ensayos clínicos**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia o disminución del número de leucocitos o

Infrecuentes	neutropenia; eosinofilia, leucocitosis
Raros	Agranulocitosis
Muy raros	Anemia
<b>Trastornos metabólicos y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Trombocitopenia, trombocitosis
Raros	Aumento de peso
Muy raros	Agravamiento de la diabetes, intolerancia a la glucosa, aparición de diabetes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Coma hiperosmolar, cetoacidosis, hiperglucemia grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes	Disartria
Raros	Disfemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Somnolencia o sedación, mareo
Frecuentes	Crisis epilépticas o convulsiones o sacudidas mioclónicas, síntomas extrapiramidales, acatisia, temblor, rigidez, cefalea
Infrecuentes	Síndrome maligno por neurolépticos
Raros	Confusión, delirio
Muy raros	Discinesia tardía, síntomas obsesivos compulsivos
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy frecuentes	Taquicardia
Frecuentes	Alteraciones electrocardiográficas
Raros	Colapso circulatorio, arritmias, miocarditis, pericarditis
Muy raros	Miocardiopatía
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Síncope, hipotensión postural, hipertensión
Raros	Tromboembolia
<b>Trastornos respiratorios</b>	
Raros	Aspiración de alimentos ingeridos, neumonía e infecciones de las vías respiratorias bajas, que pueden ser mortales
Muy raros	Depresión respiratoria o paro respiratorio
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estreñimiento, sialorrea
Frecuentes	Náuseas, vómitos, xerostomía
Raros	Disfagia
Muy raros	Obstrucción intestinal o íleo o impactación fecal, aumento de tamaño de la glándula parótida
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raros	Pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática
Muy raros	Necrosis hepática fulminante
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raros	Reacciones cutáneas
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Retención urinaria, incontinencia urinaria
Muy raros	Nefritis intersticial

Se han observado muy raramente casos de taquicardia ventricular, paro cardiaco y prolongación del intervalo QT, que pueden asociarse con taquicardias helicoidales (torsade de pointes), si bien no se ha establecido una relación causal concluyente con el uso de este fármaco.

**Tabla 4 Reacciones adversas al medicamento registradas en notificaciones espontáneas y en la literatura médica (frecuencia desconocida)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>
Septicemia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>
Angioedema, vasculitis leucocitoclástica
<b>Trastornos del sistema endocrino</b>
Seudofeocromocitoma
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Síndrome colinérgico, alteraciones electroencefalográficas, pleurotónos
<b>Trastornos cardíacos</b>
Infarto de miocardio, mortal en algunos casos, dolor torácico o angina de pecho, palpitaciones, fibrilación auricular, insuficiencia mitral asociada a miocardiopatía por clozapina
<b>Trastornos vasculares</b>
Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios</b>
Congestión nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Diarrea, molestias abdominales o pirosis o dispepsia, colitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>
Esteatosis hepática, necrosis hepática, hepatotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis hepática, trastornos hepáticos, incluidos los eventos hepáticos de consecuencias potencialmente mortales tales como lesión hepática (hepatocelular, colestásica o mixta), insuficiencia hepática potencialmente mortal y trasplante hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>
Trastorno de la pigmentación
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>
Debilidad muscular, espasmos musculares, mialgias, lupus eritematoso sistémico
<b>Trastornos renales y urinarios</b>
Insuficiencia renal, enuresis nocturna
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>
Eyacuación retrógrada

**3.4.6 BIFRIL 7.5 mg  
BIFRIL 15 mg  
BIFRIL 30 mg  
BIFRIL 60 mg**

Expediente : 19930687 / 19931072 / 19931073 / 19930099  
 Radicado : 2016079192 / 2016079193 / 2016079194 / 2016079195  
 Fecha : 14/06/2016  
 Interesado : Biotoscana Farma S.A

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 7.5mg de Zofenopril Cálcico

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Zofenopril Cálcico

Cada tableta recubierta contiene 30mg de Zofenopril Cálcico

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Zofenopril Cálcico

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial leve a moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del medicamento, embarazo y lactancia, edema angioneurotico, insuficiencia hepática grave, estenosis de arterias renales, insuficiencia renal.

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

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes del medicamento, embarazo y lactancia, edema angioneurótico, insuficiencia hepática grave, estenosis de arterias renales, insuficiencia renal. El uso concomitante con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal. No se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la utilización combinada de IECA, ARA II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Precauciones: No se deben utilizar de forma concomitante los IECAs y ARA II en pacientes con nefropatía diabética.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia:

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad a los componentes del medicamento, embarazo y lactancia, edema angioneurótico, insuficiencia hepática grave, estenosis de arterias renales, insuficiencia renal. El uso concomitante con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal. No se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la utilización combinada de IECA, ARA II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Precauciones: No se deben utilizar de forma concomitante los IECAs y ARA II en pacientes con nefropatía diabética.**

**Adicionalmente dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.4., la Sala recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia.**

### **3.4.7 ATACAND® PLUS 16/12.5 mg TABLETAS ATACAND PLUS® 32/12.5 mg TABLETAS**

Expediente : 19930255 / 20010690  
Radicado : 2016081576 / 2016081578  
Fecha : 17/06/2016  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Candesartan Cilexetil 16 mg /Hidroclorotiazida 12.5 mg  
Cada tableta contiene Candesartan Cilexetil 32 mg /Hidroclorotiazida 12.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipertensión idiopática, cuando no resulta suficiente una monoterapia con el candesartán cilexetilo o la hidroclorotiazida.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos de atacand plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida). Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias. Gota.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Clave: 1-2016, fecha de preparación de la versión: Junio de 2016.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos de Atacand Plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida).

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.

Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.

Gota.

La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.

Advertencias:

En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Precauciones:

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir Clave: 1-2016, fecha de preparación de la versión: Junio de 2016.**

#### **Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los principios activos de Atacand Plus®, a cualquiera de los excipientes o a los derivados de la sulfonamida (la hidroclorotiazida es un derivado de la sulfonamida).**

**Embarazo y lactancia.**

**Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min/1.73 m2 de superficie corporal). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis.**

**Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias.**

**Gota.**

**La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.**

#### **Nuevas Advertencias:**

**En el caso en el que el tratamiento se considere esencial, la lactancia deberá interrumpirse. Estenosis de la arteria renal, reducción del volumen intravascular, uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.**

#### **Nuevas Precauciones:**

**No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.**

### 3.4.8 **GEODON CAPSULAS 40 mg** **GEODON CAPSULAS 80 mg**

Expediente : 19922144 / 19922147  
 Radicado : 2016076215 / 2016076222  
 Fecha : 08/06/2016  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada capsula contiene Ziprasidona Clorhidrato monohidrato equivalente a Ziprasidona 40mg

Cada capsula contiene Ziprasidona Clorhidrato monohidrato equivalente a Ziprasidona 80 mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Para el tratamiento de la esquizofrenia. Manía bipolar

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.

Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio.

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

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio. Suspender el tratamiento si sospecha síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) caracterizado

por 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea, eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas contraindicaciones para el producto de la referencia:

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III. Vigilar estrechamente pacientes con alto riesgo de ideación suicida o intento de suicidio. Suspender el tratamiento si sospecha síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) caracterizado por 3 o más de los siguientes síntomas: reacción cutánea, eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas.**

### 3.4.9. DOLEX NIÑOS GOTAS (SOLUCIÓN)

Expediente : 19933740  
 Radicado : 2016044516  
 Fecha : 07/04/2016  
 Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: consulte a su médico si los síntomas persisten o empeoran o si presentan nuevos síntomas como edema o enrojecimiento. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de iniciar el tratamiento. El metil - propil - parahidrobenzoatos (metil parabeno y propil parabeno) pueden causar reacciones alérgicas posiblemente retardadas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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 precauciones y advertencias.
- Modificación de grupo etario
- Información para prescribir versión 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información para el consumidor (Textos para incluir en los empaques o para generar inserto) 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0
- Información adicional para el consumidor. 10 (ABRIL 2016) GDS V4.0

Nuevo grupo etario: Niños de un mes en adelante

Nuevas precauciones y advertencias (Información para prescribir)

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nuevas precauciones y advertencias (Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor)

Contiene Acetaminofén. Tomar mucho Acetaminofén puede causar un serio daño al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro, prescrito o no, que contenga Acetaminofén como tratamiento del dolor, fiebre, síntomas de gripa o resfriado o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en los empaques. Consultar al médico antes de usar si tiene problemas en hígado o riñón.

-Está bajo de peso o desnutrido.

- Toma alcohol regularmente (puede que deba evitar el uso del producto en conjunto o limitar la cantidad de Acetaminofén que se tome).
- Tiene una infección severa, esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica, sus signos incluyen: respiración profunda, rápida y con dificultad; sensación de malestar (nauseas), de estar enfermo (vómito), y pérdida del apetito. Contactar al doctor de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o si no mejoran. Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**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 ser estudiado con el alcance No. 2016078892 de 14/06/2016.

#### 3.4.10. DOGMATIL®

Expediente : 20049234  
 Radicado : 2016068516  
 Fecha : 23/05/2016  
 Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A

Composición: Cada capsula contiene 50mg de Sulpirida

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones: Antipsicótico-tratamiento de segunda línea en el manejo del vértigo en caso de falla de los tratamientos usuales antivertiginosos

Contraindicaciones: Feocromocitoma, primer trimestre del embarazo, menores de tres años y pacientes con excitación manifiesta. Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión.

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

- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CCSI V12.-LRC. 15.Diciembre de 2015 Revisión Mayo de 2016

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia CIOMS en: muy común ( $\geq 10\%$ ); común ( $\geq 1$  y  $< 10\%$ ); poco común ( $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ); rara ( $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ); muy raras ( $< 0.01\%$ ) y no conocidas (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: leucopenia.

No conocidos: neutropenia, agranulocitosis.

Desordenes del sistema Inmune:

No conocidos: reacciones anafilácticas: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico.

Desordenes Endocrinos:

Común: hiperprolactinemia.

Desordenes psiquiátricos:

Común: insomnio.

No conocidos: confusión

Desordenes del Sistema Nervioso Central:

Común: sedación o modorra, desordenes extrapiramidales (estos síntomas son generalmente reversibles a la administración de medicaciones antiparkinsonianas), parkinsonismo, tremor, acatisia.

Poco común: hipertensión, dikinesia, distonía.

Raro: crisis oculogírica.

No conocidos: síndrome neuroléptico maligno, hipokinesia, disquinesia tardía (han sido reportadas como con todos los neurolépticos, después de la administración de neurolépticos de más de 3 meses. Medicaciones antiparkinsonianas son inefectivas o pueden inducir agravación de los síntomas), convulsiones.

Desordenes del metabolismo y nutrición:

No conocidos: Hiponatremia, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética. (SIADH).

Desordenes cardíacos:

Raros: arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

No conocidos: QT prolongado en el electrocardiograma, paro cardiaco, torsade de pointes, muerte súbita.

Desordenes vasculares:

Poco comunes: hipotensión ortostática.

No conocidos: embolismo venoso, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, aumento en la presión arterial.

Desordenes Gastrointestinales:

Poco comunes: hipersecreción salivar.

Desordenes Hepatobiliares:

Comunes: aumento de las enzimas hepáticas.

Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo:

Comunes: rash maculo-papular.

Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

No conocidos: tortícolis, trismus.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

No conocidas: síntomas extrapiramidales, síndrome de abstinencia neonatal.

Desordenes del sistema reproductivo y mamas:

Comunes: mastalgia, galactorrea.

Poco comunes: aumento de las mamas, amenorrea, orgasmos anormales, disfunción eréctil.

No conocidas: ginecomastia.

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:

Comunes: aumento de peso.

**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 reacciones adversas.**
- **Inserto versión CCSI V12.-LRC. 15.Diciembre de 2015 Revisión Mayo de 2016**

## Nuevas reacciones adversas:

### Reacciones Adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia CIOMS en: muy común ( $\geq 10\%$ ); común ( $\geq 1$  y  $< 10\%$ ); poco común ( $\geq 0.1$  y  $< 1\%$ ); rara ( $\geq 0.01$  y  $< 0.1\%$ ); muy raras ( $< 0.01\%$ ) y no conocidas (no puede ser estimada con los datos disponibles).

### Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:

Poco comunes: leucopenia.

No conocidos: neutropenia, agranulocitosis.

### Desordenes del sistema Inmune:

No conocidos: reacciones anafilácticas: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico.

### Desordenes Endocrinos:

Común: hiperprolactinemia.

### Desordenes psiquiátricos:

Común: insomnio.

No conocidos: confusión

### Desordenes del Sistema Nervioso Central:

Común: sedación o modorra, desordenes extrapiramidales (estos síntomas son generalmente reversibles a la administración de medicaciones antiparkinsonianas), parkinsonismo, temblor, acatisia.

Poco común: hipertonia, dicsinesia, distonia.

Raro: crisis ocológica.

No conocidos: síndrome neuroléptico maligno, hipokinesia, disquinesia tardía (han sido reportadas como con todos los neurolépticos, después de la administración de neurolépticos de más de 3 meses. Medicaciones antiparkinsonianas son inefectivas o pueden inducir agravación de los síntomas), convulsiones.

### Desordenes del metabolismo y nutrición:

No conocidos: Hiponatremia, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética. (SIADH).

**Desordenes cardíacos:**

**Raros:** arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

**No conocidos:** QT prolongado en el electrocardiograma, paro cardiaco, torsade de pointes, muerte súbita.

**Desordenes vasculares:**

**Poco comunes:** hipotensión ortostática.

**No conocidos:** embolismo venoso, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, aumento en la presión arterial.

**Desordenes Gastrointestinales:**

**Poco comunes:** hipersecreción salivar.

**Desordenes Hepatobiliares:**

**Comunes:** aumento de las enzimas hepáticas.

**Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo:**

**Comunes:** rash maculo-papular.

**Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

**No conocidos:** tortícolis, trismus.

**Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:**

**No conocidas:** síntomas extrapiramidales, síndrome de abstinencia neonatal.

**Desordenes del sistema reproductivo y mamas:**

**Comunes:** mastalgia, galactorrea.

**Poco comunes:** aumento de las mamas, amenorrea, orgasmos anormales, disfunción eréctil.

**No conocidas:** ginecomastia.

**Desordenes generales y condiciones del sitio de administración:**

**Comunes:** aumento de peso.

## B) PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.4.11.	ARANESP® prellenada.	10	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	20	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	30	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	40	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	50	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	60	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	80	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	100	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	150	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	300	microgramos	solución	inyectable	en jeringa
	ARANESP® prellenada.	500	microgramos	solución	inyectable	en jeringa

Expediente : 20088047 / 20088050 / 20088051 / 20074563 / 20088052 / 20087622 / 20087603 / 20087648 / 20087657 / 20088049 / 20087636

Radicado : 2016069272 / 2016069278 / 2016069283 / 2016069287 / 2016069289 / 2016069291 / 2016069292 / 2016069294 / 2016069295 / 2016069297 / 2016069301

Fecha : 24/05/2016

Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

### Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 10 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 mL (25 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 20 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 mL (40 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 30 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 mL (100 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 40 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 mL (100 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 50 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 mL (100 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 60 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 mL (200 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 80 microgramos de darbepoetina alfa en 0,4 mL (200 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 100 microgramos de darbepoetina alfa en 0,5 mL (200 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 150 microgramos de darbepoetina alfa en 0,3 mL (500 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 300 microgramos de darbepoetina alfa en 0,6 mL (500 µg/mL).

Cada jeringa prellenada contiene 500 microgramos de darbepoetina alfa en 1 mL (500 µg/mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos. Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones: no use aranesp®:

- si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico.

Advertencias y precauciones:

- general: para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (aees), el nombre comercial del aee administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente. Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con aranesp®. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de aranesp®. En pacientes con irc tratados con aranesp®, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques. Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro. La falta de respuesta al tratamiento con aranesp® debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina b12 reducen la efectividad de los aeas y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también

la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (apcr), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina. Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con tratamientos con aeas, incluyendo aranesp®. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con aranesp®. Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis c tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis c. La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de aranesp®, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-huevo, aranesp® se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Aranesp® debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de aranesp® por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron aeas con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l). En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas. Aranesp® se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con aranesp®. Este medicamento contiene menos de 1 MMOL de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente "libre de sodio". - pacientes con insuficiencia renal crónica: en pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos, se observó un aumento del

riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEES con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 MMOL/l). En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas. El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µG/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con aranesp®. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con aranesp®, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con aranesp® hasta que dichos niveles sean corregidos. - pacientes con cáncer: efecto sobre el crecimiento del tumor: las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer. En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de aranesp® y otros AEES: - reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de AEES no está indicado en esta población de pacientes. - reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 MMOL/l). - aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 MMOL/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEES no está indicado en esta población de pacientes. En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente. En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 MMOL/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología

con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente. - fertilidad, embarazo y lactancia embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados con aranesp® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad. Debe tenerse precaución a la hora de recetarlos a mujeres embarazadas. Lactancia: se desconoce si aranesp® se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de aranesp® teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer. - efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: aranesp® no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

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 precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2, de abril de 2016.
- Información para prescribir versión 2, de abril de 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

#### General

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, el nombre comercial del agente estimulante de eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de

los agentes estimulantes de la eritropoyesis y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta (ver Posología y forma de administración, y Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

#### Pacientes con cáncer

#### Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Aranesp y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis:

- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis no está indicado en esta población de pacientes.
- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L).
- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

## Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

## Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 2, de abril de 2016.**
- **Información para prescribir versión 2, de abril de 2016**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

### General

**Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, el nombre comercial del agente estimulante de eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.**

**Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado**

casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

**Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.**

**El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.**

**La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.**

**Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.**

**Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.**

#### **Pacientes con insuficiencia renal crónica**

**En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).**

**Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta (ver Posología y forma de administración, y Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).**

**En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.**

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con

Aranesp. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

### Pacientes con cáncer

#### Efecto sobre el crecimiento del tumor

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Aranesp y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis:

- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis no está indicado en esta población de pacientes.
- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L).
- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver Propiedades farmacológicas: Propiedades farmacodinámicas).

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

##### Lactancia:

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. ADYNOVATE 250 IU ADYNOVATE 500 UI ADYNOVATE 2000 IU ADYNOVATE 1000 UI

Expediente : 20107763/20107761/20107760/20107757  
 Radicado : 2016044499/2016044471/2016044460/2016044413  
 Fabricante : Baxalta US Inc.  
 Fabricante : Baxalta Manufacturing SARL.  
 Fabricante : Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa los conceptos emitidos mediante Acta No. 15 de 2016, numerales 3.1.3.7., 3.1.3.8., 3.1.3.9., 3.1.3.10., en el sentido de indicar que adicional al fabricante Baxalta US Inc., se encuentran los fabricantes Baxalta Manufacturing SARL y Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

### 3.13. INSERTOS

#### A) PRODUCTOS DE SINTESIS

#### 3.13.1. OMNARIS® SUSPENSIÓN SPRY NASAL (50 mcg por dosis)

Expediente : 20035772  
 Radicado : 2015052948 / 2016017516  
 Fecha : 15/02/2016  
 Interesado : Takeda S.A.S

Composición: Cada 1 mL contiene 0.714 mg de ciclesonida micronizada

Forma farmacéutica: Suspensión nasal

Indicaciones: Rinitis alérgica estacional y perenne (leve, moderada y severa) rinitis vasomotora, y para la profilaxis y tratamiento de los síntomas de la fiebre del heno. Dosificación y grupo etario: Niños mayores de 6 años hasta 12 años la dosis recomendada de omnaris suspensión nasal es de 100 mcg al día, administrada en 1 aplicación con el atomizador en cada fosa nasal (50 mcg / disparo), una vez al día.

Contraindicaciones: Omnaris® solución nasal en spray está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes componentes de su fórmula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2015012807, emitida mediante Acta No. 15 de 2015, numeral 3.13.29, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 01-20150501
- Información para prescribir versión 01-20150501

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No.15 de 2015, numeral 3.13.29., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 01-20150501 y la información para prescribir versión 01-20150501 para el producto de la referencia.

### 3.13.2 GYNODIAN® DEPOT

Expediente : 19926310  
 Radicado : 2015159842 / 2016060574  
 Fecha : 06/05/2016  
 Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 200 mg de enantato de prasteron + 4 mg de valerato de estradiol.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Alternativo en el síndrome menopausico o después de ovariectomía.

Contraindicaciones: Embarazo, tumores hormonodependientes del útero o de la mama o sospechas de los mismos, tumores hepáticos (actuales o antecedentes de los mismos), endometriosis trastornos congénitos del metabolismo de las grasas, antecedentes de agravación de una otosclerosis durante algún embarazo, trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de estas condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016003891 emitida mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.25, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 11 / 14 de Julio de 2015
- Información para prescribir Versión 11 / 14 de Julio de 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.25., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 11 / 14 de Julio de 2015 y la información para prescribir Versión 11 / 14 de Julio de 2015 para el producto de la referencia.

### 3.13.3 ONICIT<sup>®</sup> SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19956714  
 Radicado : 2016074761  
 Fecha : 03/06/2016  
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 0.05mg de Palonosetrón

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención de la náusea y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderado y altamente emetizante. Prevención de las náuseas y el vómito post-operatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al palonosetrón o a cualquiera de los componentes, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT y en aquellos con hipersensibilidad a antagonistas selectivos 5ht-3

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 07-2010, 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 información para prescribir versión 07-2010 para el producto de la referencia.

### 3.13.4 PROFENID IV 100 mg

Expediente : 19965855

Radicado : 2016069918  
 Fecha : 25/05/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Indicaciones: antiinflamatorio, analgésico

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.
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información prescriptiva Profenid® IV-Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa - 100 mg versión CCSI V 3.0 LRC 11 Febrero 2.016. Revisión Abril 2.016 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.14. INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

#### A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS

##### 3.14.1. COROTROPE 10 mg. INYECTABLE

Expediente : 40198  
 Radicado : 2015020975 / 2016078511  
 Fecha : 13/06/2016  
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene lactato de milrinona equivalente a 1 mg milrinona

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Milrinona está indicado en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva severa, que no responde al tratamiento convencional de la terapia de mantenimiento y para el tratamiento de pacientes con falla cardíaca aguda, incluyendo aquellos con estado de bajo gasto consecutivos a una cirugía cardíaca

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2015009047 emitido mediante Acta No. 10 de 2015, numeral 3.3.4., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir versión CCDSV7.0 LRC 2 – Junio 2015- revisada octubre 2015.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.3.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión CCDSV7.0 LRC 2 – Junio 2015- revisada octubre 2015 para el producto de la referencia.

### 3.14.2. PERLUTAL AMPOLLAS

Expediente : 20101733  
Radicado : 2016068147  
Fecha : 23/05/2016  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 150mg de Dihidroprogesterona acetofenido + 10mg de Estradiol enantato

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Anovulatorio

Contraindicaciones: Antecedentes de tromboflebitis de las venas profundas y trastornos tromboembólicos, arteriopatías de las coronarias o enfermedad cerebrovascular, carcinoma mamario conocido o sospechado, neoplasia estrogénica dependiente conocida o sospechada, hemorragia vaginal anormal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospechado, perturbación de la función hepática, antecedentes de ictericia ideopática del embarazo, síndrome de Dubin Johnson, trastornos del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes del embarazo, diabetes, otosclerosis con empeoramiento durante el embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información para prescribir versión 0117-05 de 03/12/2015, 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 información para prescribir versión 0117-05 de 03/12/2015 para el producto de la referencia.

### 3.14.3. PROFENID® INYECTABLE 100 mg

Expediente : 36471  
 Radicado : 2016014969  
 Fecha : 09/02/2016  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene Ketoprofeno 100 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide, analgésico.

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, puede aumentar los efectos anticoagulantes de la cumarina. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) 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.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la aprobación de la información prescribir versión CCSI V 2.0 LRC 5 Noviembre 2.015. Revisión Enero 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.16. UNIFICACIONES

#### 3.16.1. MONTELUKAST

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo montelukast en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

#### Composición:

**Tableta masticable:** contiene 4 mg de montelukast

**Tableta masticable:** contiene 5 mg de montelukas

**Tableta:** contiene 10 mg de montelukast

#### Gránulo

**Cada sobre** contiene 4 mg de montelukast.

**Forma Farmacéutica:** tabletas, tabletas masticables, gránulos

#### Indicaciones:

**La profilaxis y el tratamiento crónico en pacientes de 6 meses de edad y mayores en asma persistente de leve a moderado, no controlado adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los B-agonistas de acción corta a demanda no permiten control clínico adecuado del asma.**

**En pacientes de 2 a 5 años como alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en pacientes con asma persistente leve que no tienen historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.**

**Broncoconstricción inducida por el ejercicio:** la prevención aguda de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BEI) pacientes de 2 años de edad y mayores.

**Rinitis Alérgica:** El alivio de los síntomas de la rinitis alérgica: rinitis alérgica estacional en pacientes de 2 años de edad y mayores, y La rinitis alérgica perenne (PAR) en pacientes de 6 meses de edad y mayores.

**Contraindicaciones: (registro): hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.**

**Precauciones Y Advertencias:**

**No está indicado para revertir el broncoespasmo en ataques agudos de asma, incluyendo estatus asmático. Los pacientes deben ser advertidos de contar con disponibilidad de medicamentos de rescate. El uso de montelukast puede continuar durante las exacerbaciones. Los pacientes que presenten exacerbaciones después del ejercicio deben contar con inhalador beta agonista de acción corta de rescate.**

**Uso concomitante con corticosteroides: La dosis del corticoide inhalado puede reducirse gradualmente bajo vigilancia médica. El uso de montelukast no debe ser sustituido de forma abrupta para el uso de corticoides inhalados y orales.**

**Hipersensibilidad al ácido acetil salicílico: Pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido acetil salicílico, deben evitar el consumo de Ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos. Aunque es efectivo en el manejo de la función aérea en asmáticos sensibles a la aspirina, no se ha demostrado efecto bronco constrictor de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos en pacientes sensibles.**

**Neuropsiquiátrico: se han reportado en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos que están en tratamiento con montelukast, cambio de humor, agitación, comportamiento agresivo u hostil, ansiedad, depresión, desorientación, alteración en la concentración, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, alteraciones de la memoria, inquietud, sonambulismo, pensamiento suicida y comportamiento suicida, y temblor. Los pacientes deben ser alertados y reportar cualquier cambio. Si se presenta alguno de estos síntomas, el médico tratante debe evaluar cuidadosamente el riesgo beneficio de continuar el tratamiento.**

**Condición Eosinofilia: los paciente en tratamiento con montelukast, pueden presentar eosinofilia, en ocasiones con vasculitis con el síndrome de Churg-Strauss, una condición que se trata con terapia de corticoides sistémicos. Este evento en ocasiones ha sido asociado a la reducción de la terapia oral con corticosteroides. Los médicos deben alertar de la eosinofilia, vasculitis, rash, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardiacas, y neuropatía en el paciente.**

**Dosificación:**

El efecto terapéutico de Montelukast sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando Montelukast aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda montelukast en monoterapia en pacientes con asma persistente moderada.

El uso de montelukast como una opción de tratamiento alternativa a dosis bajas de corticosteroides inhalados en niños con asma persistente leve sólo debe considerarse en pacientes que no hayan tenido antecedentes recientes de ataques de asma graves que requirieran utilizar corticosteroides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados.

Si durante el seguimiento no se alcanza un control del asma satisfactorio (por lo general en un mes), deberá valorarse la necesidad de un tratamiento antiinflamatorio diferente o adicional basado en el sistema escalonado del tratamiento del asma.

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para el control de su asma.

Profilaxis del asma en pacientes de entre 2 y 5 años de edad cuando el componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio: Se debe evaluar a los pacientes después de 2 a 4 semanas de tratamiento. Si no se consigue una respuesta satisfactoria, se debe considerar un tratamiento adicional o diferente.

Cuando el tratamiento con Montelukast se utilice como terapéutica adicional a los corticosteroides inhalados, no deben sustituirse repentinamente los corticosteroides inhalados por montelukast.

#### Dosis:

Para adultos de 15 años de edad y mayores, comprimidos recubiertos con película de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de entre 6 y 14 años de edad, comprimidos masticables de 5 mg.

Para niños que tengan problemas para consumir un comprimido masticable, gránulos.

La dosis para pacientes entre 2 a 5 años es de 4 mg en comprimido masticable o gránulos.

Debe tomarse de noche una hora antes o después de la comida

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos masticables de 4 mg en la población pediátrica menor de 2 años de edad.

Este medicamento se debe administrar a niños bajo la supervisión de un adulto.

Paciente entre 6 meses y 5 años: granulado: un sobre de granulado de 4 mg diario. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad. Los datos de eficacia en pacientes pediátricos entre 6 meses y 2 años de edad con asma persistente son limitados.

La presentación granulados Se debe evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento después de 2 a 4 semanas. Se debe suspender si no se observa respuesta.

Granulado: no es recomendada en menores de 6 meses. Puede administrarse directamente a la boca o mezclado con una cucharada de algún alimento blando frío o a temperatura ambiente. Después de abierto se debe administrar la dosis completa antes de 15 minutos. No debe disolverse en líquido para la administración. Puede ingerirse líquido después de la administración. Puede administrarse sin tener en cuenta horarios de comida.

Los efectos terapéuticos sobre los parámetros del asma se producen en un día. Debe continuar tomando montelukast aunque el asma este controlada así como en periodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar dosis en insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo y lactancia: categoría B: no existe evidencia del uso de montelukast en mujeres embarazadas. Su uso durante el embarazo y lactancia debe evaluarse. Se han reportado en postcomercialización defectos congénitos de miembros, sin embargo las pacientes se encontraban utilizando otros medicamentos para el asma.

Uso pediátrico:

Se ha establecido eficacia y seguridad en pacientes con asma de 6 a 14 años de edad, y es similar en adultos.

**Se ha demostrado la seguridad en tabletas masticables en pacientes de 2 a 5 años con asma. La eficacia es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años.**

**Población geriátrica: no se ha evidenciado diferencias en las respuestas en pacientes de edad avanzada. Sin embargo la farmacocinética y la biodisponibilidad pueden cambiar. No requiere ajuste de dosis.**

**Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis.**

**Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis.**

**Reacciones Adversas:**

**Infecciones: Muy frecuente: infección respiratoria aguda.**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático: raras: mayor posibilidad de hemorragia.**

**Trastornos del sistema inmunológicos: poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. Muy raras: infiltración eosinofílica hepática.**

**Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: anomalías del sueño, pesadillas, alucinaciones, insomnio, sonambulismo, irritabilidad, ansiedad, inquietud, comportamiento agresivo, excitación. Raras: temblor. Muy raras: depresión, pensamiento y comportamiento suicida (ideas de suicidio), alucinaciones, desorientación.**

**Trastorno del sistema nervioso: Poco frecuentes: cefalea, hiperquinesia, mareo, somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.**

**Trastornos cardíacos: Raras: palpitaciones.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: epistaxis, asma. Muy raras: Síndrome de Churg-Strauss.**

**Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad en la boca, dispepsia.**

**Trastornos hepatobiliares: frecuentes: niveles elevados de transaminasas séricas. Muy raras: hepatitis (colestásica, hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto).**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: hematoma, urticaria, prurito. Raras: Angioedema. Muy raras: eritema nodoso, eritema multiforme.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** poco frecuentes: artralgia, mialgia, incluyendo calambres musculares.

**Trastornos generales:** Frecuentes: pirexia. Poco frecuentes: astenia/fatiga, malestar general, edema. Se han reportado casos raros de Síndrome de Churg-Strauss durante el tratamiento de montelukast en pacientes asmáticos.

#### **Interacciones:**

En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina, itraconazol, hormona tiroidea, hipnóticos sedantes, antiinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, descongestionantes, inductores de la

El área bajo la curva de concentración plasmática de montelukast disminuyó en un 40 % en manejo concomitante con fenobarbital. Debe administrarse con precaución en la administración conjunta con inhibidores de la CYP 3A4, 2C8 y 2C9 como: fenitoína, fenobarbital y rifampicina. Aumenta el riesgo de exposición al gemfibrozilo hasta 4 veces, con posible aumento de los eventos adversos.

**Condición de Venta:** Con formula facultativa.

**Vía de Administración:** Oral.

### **3.15. PROTOCOLOS**

#### **3.15.1 RADICADO 16075846**

Expediente : 20108312  
Fecha : 19/07/2016

Protocolo : KF5503-66 “Estudio de etiqueta abierta para enrolar sujetos desde los 6 años hasta menores de 18 años de edad que padecen dolores que requieran el tratamiento con opioide de liberación prolongada, para evaluar la seguridad y la eficacia del tapentadol LP frente a la morfina LP, seguido de una extensión de etiqueta abierta”

Patrocinador: Grunenthal GmbH

Organización de investigación por contrato (CRO): INC Research Colombia Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2016, numeral 3.15.5., en el sentido de emitir concepto de la autorización referente a la importación de los suministros y exportación de muestras:

Producto de investigación (medicamentos), comparadores y/o placebo:

CÓDIGO/NOMBRE DEL MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	CANTIDAD
Tapentadol	Clorhidrato de tapentadol	Tabletas	25 mg	7258 blíster por 20 tabletas
Tapentadol	Clorhidrato de tapentadol	Tabletas	100 mg	1520 blíster por 20 tabletas
Morfina	Sulfato de Morfina	Tabletas	10 mg	184 blíster por 20 tabletas
Morfina	Sulfato de Morfina	Tabletas	30 mg	276 blíster por 20 tabletas
Morfina	Clorhidrato de Morfina	Solución Oral	(20mg/ml) 2.0%	574 botellas por 100 ml

Dispositivos médicos

# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
1	<b>Kit Tipo: 2i: TP3 / TP6 / TP9 / TP12</b> 1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Aguja 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 2 Etiqueta de papel 1 Pipeta plastica de 3.1 ml 1 Bolsa de plastico con sobre de gel 1 Monovette de 2.7 ml	Kit de Laboratorio	20 % margen de seguridad por vencimiento	72
2	<b>Kit Tipo: 2i: ET/F12M</b>	Kit de Laboratorio	20 % margen de seguridad por	36

# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
2	<b>Kit Tipo: 2i: ET/F12M</b>  1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Aguja 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 2 Etiqueta de papel 1 Pipeta plástica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml 1 Bolsa de plástico con sobre de gel	Kit de Laboratorio	20 % margen de seguridad por vencimiento	36

3	<b>Kit Tipo: 2i: V2</b> 1 Tubo de 1.5 ml 1 Adaptador de tubo 1 Requisición de laboratorio 1 Monovette, 1.2 ml con suero 1 Aguja 1 Tubo, Monovette, 1.1 ml 1 Bolsa de plástico 1 Adaptador Luer 2 Etiqueta de papel 1 Pipeta plástica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml	Kit Laboratorio de	20 % margen de seguridad por vencimiento	18
4	<b>Kit Tipo: 2i: V3</b> 1 Tubo de 1.5 ml 1 Adaptador de tubo 1 Requisición de laboratorio 1 Monovette, 1.2 ml con suero 1 Aguja 1 Tubo, Monovette, 1.1 ml 1 Bolsa de plástico 1 Adaptador Luer 2 Etiqueta de papel	Kit Laboratorio de	20 % margen de seguridad por vencimiento	18

# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
	1 Pipeta plástica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml			
5	<b>Kit Tipo: 2i: OPx</b> 1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Aguja 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 2 Etiqueta de papel 1 Pipeta plástica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml 1 Bolsa de plástico con sobre de gel	Kit de Laboratorio	20 % margen de seguridad por vencimiento	18
6	<b>Kit Tipo: 2i: V1</b> 1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Aguja 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 2 Etiqueta de papel 1 Pipeta plástica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml 1 Bolsa de plástico con sobre de gel	Kit de Laboratorio	El número de kits está basado en: - El estimado de falla de screening que para el estudio es de 3:1, y Calculo de 20% adicional por vencimiento	72

7	<b>Kit Tipo: 3i: VE</b> 1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Tubo de 1.5 ml	Kit Laboratorio	de 20 % margen de seguridad vencimiento por	18
# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
	1 Adaptador de tubo 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Monovette, 1.2 ml con suero 1 Aguja 1 Tubo, Monovette, 1.1 ml 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Bolsa de plástico 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 1 Adaptador Luer 2 Etiqueta de papel 2 Pipeta plastica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml 1 Bolsa de plástico con sobre de gel			

8	<b>Kit Tipo: 3i: RETEST</b> 1 Tubo de 2 ml 1 Estuche con laminillas 1 Tubo de 1.5 ml 1 Adaptador de tubo 1 Contenedor para aguja (no contiene aguja) 1 Requisición de laboratorio 1 Monovette, 1.2 ml con suero 1 Aguja 1 Tubo, Monovette, 1.1 ml 1 Tubo de 5 ml 1 Tubo con pastilla preservativa 1 Tubo de 2 ml con EDTA 1 Dispensador de sangre 1 Adaptador Luer 2 Etiqueta de papel 2 Pipeta plastica de 3.1 ml 1 Monovette de 2.7 ml 1 Bolsa de plástico con sobre de gel	Kit Laboratorio de	20 % margen de seguridad por vencimiento	18
9	1 Pruebas de embarazo de orina	Unidad	NA	72
10	1 Examen de drogas	Kit	NA	72
# ITEM	DISPOSITIVOS MÉDICOS (nombre y/o descripción)	PRESENTACION	OBSERVACIONES	CANTIDAD
11	1 Tiras reactivas para orinalisis	Unidad	NA	10
12	1 Adaptador Luer	Unidad	NA	141
13	1 Aguja	Unidad	NA	141
14	Manual para el investigador	Unidad	NA	6
15	Etiqueta de papel	Unidad	NA	225
16	Contenedor para aguja (no contiene aguja)	Unidad	NA	141

Equipos Biomédicos para el desarrollo del protocolo de investigación:

EQUIPOS BIOMÉDICOS	ESTADO DEL EQUIPO*		CLASIFICACIÓN DEL RIESGO				SERIAL	MODELO / MARCA	CANTIDAD
	N	U	R	I	IIa	IIb			
Electrocardiógrafo	X				X		No disponible	Mortara ELI 150c, ELI150, ELI250, ELI10	4
Electrodos	X				X		No disponible	NA	500
USB Flash drive, 8GB	X				X		No disponible	NA	2

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2016, numeral 3.15.5., en el sentido de considerar adecuadas las cantidades de medicamentos, dispositivos médicos, equipos biomédicos y demás suministros listados en el presente radicado para los asuntos relacionados con el protocolo de la referencia, y está de acuerdo con la información relacionada sobre las muestras biológicas a exportar únicamente relacionadas con el protocolo de la referencia.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados en los numerales 3.1.3., 3.1.7., 3.12., 3.13., 3.14., y 3.15., corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 19 de Agosto de 2016, se da por terminada la sesión ordinaria – virtual.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora



**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
 Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

**LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO**  
 Secretaria Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora