

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 07**

**SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL**

**20, 21, 22 Y 23 DE ABRIL DE 2015**

**ORDEN DEL DÍA**

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

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

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

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

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban las Actas:

Acta No. 05 Primera parte de 2015 SEMPB  
Acta No. 05 Segunda parte de 2015 SEMPB  
Acta No. 06 de 2015 SEMPB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

#### 3.1.1.1. ENTRESTO®

Expediente : 20088574  
Radicado : 2015009496  
Fecha : 2015/01/30  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg, 100 mg y 200 mg de sacubitrilo valsartán sódico hidratado

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Entresto® está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (de clase II-IV de la NYHA) en pacientes con disfunción sistólica.

Entresto® ha demostrado reducir las tasas de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el enalapril.

Entresto® también ha demostrado reducir la tasa de mortalidad por todas las causas en comparación con el enalapril.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa al sacubitrilo, al valsartán o a cualquiera de los excipientes.

Coadministración con un IECA. No debe administrarse Entresto® hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.

Antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Coadministración con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Embarazo

Precauciones y Advertencias:

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

No debe administrarse Entresto® junto con un IECA porque existe riesgo de angioedema. No debe iniciarse el tratamiento con Entresto® hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Si se suspende el tratamiento con Entresto®, no se debe comenzar la administración de un IECA hasta 36 horas después de la última dosis de Entresto®.

Se debe proceder con cautela cuando se coadministre Entresto® con inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

No debe coadministrarse Entresto® con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Hipotensión arterial:

Se han notificado casos de hipotensión sintomática en pacientes tratados con Entresto® en ensayos clínicos. Si aparece hipotensión, se debe pensar en ajustar la dosis de los diuréticos o los antihipertensivos que se estén coadministrando, además de considerar la posibilidad de tratar otras causas de hipotensión (como la hipovolemia). En caso de que la hipotensión persista pese a estas medidas, se reducirá la dosis de Entresto® o se suspenderá transitoriamente su administración. No suele ser necesario retirar definitivamente el tratamiento. Es más probable que aparezca hipotensión sintomática

si el paciente sufre hipovolemia como consecuencia, por ejemplo, de un tratamiento con diuréticos, una dieta hiposódica, una diarrea vómitos. Antes de iniciar el tratamiento con Entresto® deben corregirse la pérdida de sodio, la hipovolemia o ambas.

#### Disfunción renal:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con una disminución de la función renal.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de disfunción renal clínicamente significativa era baja y las interrupciones del tratamiento por esta causa fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con Entresto® (0,65%) que entre los que recibieron enalapril (1,28%).

Se debe estudiar la posibilidad de reducir la dosis de Entresto® en pacientes que presenten una disminución clínicamente significativa de la función renal. Se debe proceder con cautela cuando se administre Entresto® a pacientes con disfunción renal grave.

#### Hiperpotasemia:

Como ocurre con todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, el uso de Entresto® puede asociarse con un mayor riesgo de hiperpotasemia.

En el estudio PARADIGM-HF, la incidencia de hiperpotasemia clínicamente significativa era baja y determinó la interrupción del tratamiento en el 0,26% de los pacientes que recibían Entresto® y el 0,35% de los tratados con enalapril. Los fármacos que elevan las concentraciones de potasio (como los diuréticos ahorradores de potasio y los suplementos de potasio) deberán utilizarse con precaución cuando se coadministren con Entresto®. Si aparece una hiperpotasemia clínicamente significativa, se debe pensar en adoptar medidas tales como reducir el contenido de potasio en la dieta o ajustar la dosis de la comedicación. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio especialmente en los pacientes en los que se den factores de riesgo tales como disfunción renal grave, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo o una dieta rica en potasio.

#### Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con Entresto®. Si aparece un angioedema, se suspenderá de inmediato la administración de Entresto® y se instaurarán el tratamiento adecuado y la vigilancia necesaria hasta la desaparición

completa y permanente de los signos y síntomas. No se debe volver a administrar Entresto®. En casos de angioedema confirmado en los que el edema solamente afectó al rostro y los labios, el trastorno se resolvió en general sin tratamiento, si bien los antihistamínicos resultaron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema que se asocia con un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias, es indispensable administrar sin demora el tratamiento adecuado (por ejemplo, una solución de epinefrina al 1:1000 por vía subcutánea [entre 0,3 ml y 0,5 ml]), adoptar las medidas necesarias para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias o ambas cosas.

No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de angioedema. Dado que estos pacientes pueden correr un mayor riesgo de angioedema, se recomienda proceder con precaución cuando se les administre Entresto®. No debe utilizarse Entresto® en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con un tratamiento anterior a base de un IECA o un ARA.

Los pacientes de raza negra pueden tener mayor propensión a padecer un angioedema.

Pacientes con estenosis de la arteria renal:

Al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Entresto® puede elevar las concentraciones de urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de la arteria renal. Se debe proceder con cautela en los pacientes con estenosis de la arteria renal; en estos casos se recomienda vigilar la función renal.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Se evaluó la seguridad de Entresto® en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el estudio fundamental (pivotal) de fase III PARADIGM-HF, en el que se compararon pacientes que recibieron dos veces al día 200 mg de Entresto® (n=4203) o 10 mg de enalapril (n=4229).

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Entresto® recibieron el tratamiento durante un máximo de 4,3 años, con una duración mediana de la exposición de 24 meses; en 3271 pacientes el tratamiento duró más de un año.

En el ensayo PARADIGM-HF, 450 (10,71%) de los pacientes tratados con Entresto® y 516 (12,20%) de los tratados con enalapril tuvieron que interrumpir el tratamiento

debido a un acontecimiento adverso (AA) durante el período de doble enmascaramiento. Los acontecimientos que con mayor frecuencia obligaron a ajustar la dosis o a interrumpir el tratamiento fueron la hipotensión arterial, la hiperpotasemia y la disfunción renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la incidencia general de reacciones adversas (RA) era comparable con Entresto® y con enalapril. La distribución de las RA concuerda con la farmacología de Entresto® y las afecciones de fondo de los pacientes.

La frecuencia general de las reacciones adversas no guardaba relación con el sexo, la edad ni la raza.

Las reacciones adversas se agrupan por clase de órgano, aparato o sistema, y dentro de cada clase se enumeran en orden de frecuencia decreciente según la convención siguiente: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Ver Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio PARADIGM-HF; población de análisis de la seguridad

Reacciones adversas	ENTRESTO <sup>®</sup> 200 mg dos veces al día (%) <sup>*</sup>	ENALAPRIL 10 mg dos veces al día (%) <sup>*</sup>	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Hiperpotasemia	11,61	14,00	Muy frecuente
Hipopotasemia	3,31	2,53	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareo	6,33	4,87	Frecuente
Mareo postural	0,57	0,28	Infrecuente
Cefalea	2,45	2,51	Frecuente
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>			
Vértigo	1,45	1,40	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipotensión arterial	17,61	11,97	Muy frecuente
Síncope	2,24	2,70	Frecuente
Hipotensión ortostática	1,52	0,80	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	8,78	12,60	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	4,62	4,47	Frecuente
Náuseas	2,09	2,36	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Angioedema	0,45	0,24	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Disfunción renal	10,14	11,52	Muy frecuente
Insuficiencia renal (insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda)	4,76	5,30	Frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración</b>			
Fatiga	2,97	3,05	Frecuente
Astenia	2,09	1,84	Frecuente

\* Población de análisis de la seguridad

## Interacciones:

### Interacciones previstas que determinan una contraindicación:

**IECA:** Está contraindicado coadministrar Entresto<sup>®</sup> y un IECA porque la concomitancia de la inhibición de la neprilisina (NEP) y la acción del IECA puede elevar el riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con Entresto<sup>®</sup> hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis del IECA. Y tampoco se debe empezar un tratamiento con un IECA hasta que hayan pasado 36 horas desde la última dosis de Entresto<sup>®</sup>.

**Aliskireno:** Está contraindicada la coadministración de Entresto<sup>®</sup> y aliskireno en pacientes con diabetes de tipo 2.

Reacciones previstas por las que no se recomienda la coadministración:

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Se debe evitar la coadministración con aliskireno en pacientes con disfunción renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Interacciones observadas que deben tenerse en cuenta:

**Estatinas:** Datos obtenidos *in vitro* indican que el sacubitrilo inhibe los transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3. Por consiguiente, Entresto® puede aumentar la exposición sistémica a sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 tales como las estatinas. La coadministración de Entresto® llega a duplicar la C<sub>máx</sub> de la atorvastatina y sus metabolitos, y el AUC es hasta 1,3 veces mayor. Se debe, pues, proceder con cautela cuando se coadministran Entresto® y una estatina.

**Sildenafil:** En pacientes con hipertensión arterial, la adición de una dosis única de sildenafil al tratamiento con Entresto® en estado estacionario se asociaba con una reducción de la tensión arterial mayor que la observada con Entresto® solo. Por consiguiente, se debe proceder con precaución cuando se empiece a administrar sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) a pacientes en tratamiento con Entresto®.

Interacciones previstas que deben tenerse en cuenta:

**Potasio:** La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio (ej.: triamtereno, amilorida), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ej.: espironolactona, eplerenona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal común (de mesa) que contengan potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y de creatinina. Si se coadministra Entresto® con estos fármacos, se recomienda vigilar la concentración sérica de potasio.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):**

Incluidos los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2 (COX-2): En los pacientes ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) y los pacientes cuya función renal esté afectada, la coadministración de Entresto® y un AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal. Por ello se recomienda vigilar dicha función cuando se inicie o modifique el tratamiento en pacientes que estén recibiendo al mismo tiempo Entresto® y un AINE.

**Litio:** No se ha investigado la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas entre Entresto® y el litio. Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y manifestaciones de toxicidad durante la

coadministración de litio y un IECA o un ARA. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento conjunto con este y Entresto®. Si también se está administrando un diurético, puede haber aún mayor riesgo de toxicidad del litio.

Transportadores: El metabolito farmacológicamente activo del sacubitrilo (el LBQ657) y el valsartán son sustratos de OATP1B1, OATP1B3 y OAT3; el valsartán es también sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Por consiguiente, la coadministración de Entresto® y un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ej.: rifampicina, ciclosporina) o MRP2 (ej.: ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al LBQ657 o al valsartán, respectivamente. Se debe proceder con el cuidado adecuado cuando se comience o finalice un tratamiento concomitante con alguno de estos fármacos.

#### Interacciones no significativas:

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con la coadministración de Entresto® y furosemida, digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, amlodipino, metformina, omeprazol, carvedilol, nitroglicerina por vía intravenosa o una asociación de levonorgestrel y etinilestradiol. No se prevé ninguna interacción con el atenolol, la indometacina, la glibenclamida ni la cimetidina.

Interacciones con el CYP450: Los estudios de metabolismo in vitro indican que el riesgo de interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450 es bajo porque las isoformas de este citocromo desempeñan un papel limitado en el metabolismo de Entresto®. Entresto® no induce ni inhibe las isoformas de CYP450.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis prevista de Entresto® es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de Entresto® es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos.

Se duplicará la dosis de Entresto® cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerabilidad del paciente.

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto® hasta 36 horas después de haber interrumpido el tratamiento con el IECA.

Dado que Entresto® actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Si los pacientes presentan problemas de tolerabilidad (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedicación o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto®.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve (FGe = 60- 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (FGe = 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se dispone de escasa información en pacientes con disfunción renal grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), por lo que se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto® en esta población.

Disfunción hepática:

No es preciso ajustar la dosis de Entresto® cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B de la clasificación de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la clasificación de Child-Pugh), por lo que no se recomienda utilizar Entresto® en esta población.

Pacientes pediátricos:

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Entresto® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración:

Para administración oral. Entresto® puede administrarse con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Inserto fecha 4 de diciembre de 2014
- Declaración sucinta versión 1.0 de 4 de diciembre de 2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar mayor información sobre los resultados de los estudios con relación a la seguridad del uso del medicamento a largo plazo en diferentes subpoblaciones y reacciones adversas incluido el edema angioneurótico.

Adicionalmente, la Sala considera que es necesario explicar los resultados de eficacia del estudio fase II comparativo con valsartan en desenlaces tales como: hospitalización por todas las causas, por causas cardiovasculares y los niveles de NTpro-BNP.

**3.1.1.2. DEPIGROID *D. pteronyssinus* 50%+*D. farinae* 50% (Extracto alergénico)**

Expediente : 20088790  
 Radicado : 2015012385  
 Fecha : 2015/02/06  
 Interesado : Alergólogos Clínicos Asociados  
 Fabricante : Laboratorios LETI, S.L

Composición: Cada 1 mL de suspensión contiene:

Nombre del componente	Cantidad o porcentaje en la fórmula	
	Vial 1 (1,5 ml)	Vial 2 (2,5 ml)
Extracto alergénico liofilizado despigmentado y polimerizado con glutaraldehído de los siguientes ácaros: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y <i>Dermatophagoides farinae</i> .	10 DPP	100 DPP

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable subcutánea

Presentaciones: Vial por 1,5 mL; Vial por 2,5 mL; Vial por 1,5 mL + Vial por 2,5 mL

Indicaciones: Tratamiento hiposensibilizante específico e individual de pacientes sensibilizados.

Indicado en el tratamiento de: Asma bronquial alérgico, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y otras manifestaciones alérgicas.

Contraindicaciones: Se consideran como contraindicaciones las generales de los tratamientos hiposensibilizantes. Coexistencia de enfermedad renal. Presencia de enfermedad hematológica. Hepatopatía crónica. Procesos infecciosos agudos. Procesos patológicos en los que el paciente recibe betabloqueantes o en los que la adrenalina esté contraindicada. Dermatitis atópica severa. Existencia de enfermedad autoinmune.

Con respecto al embarazo, no existe contraindicación formal para abandonar la inmunoterapia. El médico valorará, en cada caso, si puede ser administrada la inmunoterapia o debe aplazarse.

Precauciones y Advertencias:

Este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

- 1) Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.
- 2) El extracto alérgico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica
- 3) Los extractos alérgicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina preferentemente por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. No deben ser administrados en ningún caso en el domicilio del paciente.
- 4) Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.

5) Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir el tratamiento, consultar con el médico prescriptor.

6) Pauta para la correcta administración de la Adrenalina:

Se administrará preferentemente por vía intramuscular. Adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 ml/kg de peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida puede ser la siguiente:

Niños hasta 6 años. 0,2 ml

Niños de 6 a 12 años. 0,4 ml

Adultos. 0,5 -0,8 ml

En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si se considera necesario, trasladar al paciente a un Servicio de Urgencia Hospitalaria.

Es fundamental el seguimiento periódico del enfermo por el médico prescriptor, al cual incumbe realizar cualquier modificación en el tratamiento que el paciente requiera

Reacciones adversas:

En caso de sobredosificación pueden presentarse reacciones locales o generales.

Reacción local difusa (eritema, tumefacción o calor moderados en la proximidad del lugar inyectado).

Si estos síntomas se presentan una o varias horas después de la inyección puede ser necesario no aumentar la dosis o incluso disminuirla. Sólo se aumentará la dosis cuando la anterior haya sido bien tolerada.

Reacción local (empeoramiento del síndrome como consecuencia de la inyección).

Puede ser necesario disminuir la dosis, o incluso aumentar los intervalos.

Reacción general. Ante cualquier indicio de reacción general inmediatamente después de la inyección y, aunque fuera muy discreta en forma de leves molestias (prurito, edema, eritema, urticaria, disnea, cefalea, náuseas, malestar general), debe aplicarse de inmediato el tratamiento habitual en estos casos: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, etc.

Interacciones: No se han descrito.

Dosificación y Grupo Etario:

El laboratorio sólo puede facilitar las normas estándar de tratamiento que derivan de la técnica de preparación.

El médico responsable del tratamiento debe adaptar estas normas generales a cada enfermo y a su curso clínico.

El tratamiento debe ser iniciado en un período asintomático.

- Agitar suavemente el vial antes de extraer la dosis.
- Inyectar lentamente por vía subcutánea en un punto situado entre 5 y 10 cm más arriba del codo, y evitando la penetración intravenosa.
- Alternar los brazos.
- No aplicar ningún masaje ni calor sobre la zona inyectada. No realizar ejercicios violentos durante las primeras horas siguientes a la inyección.
- No aumentar las dosis prescritas ni inyectar a intervalos menores de los recomendados

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir (IPP) allegado bajo el número de la referencia

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

**Composición:** Cada 1 mL de suspensión contiene:

Nombre del componente	Cantidad o porcentaje en la fórmula	
	Vial 1 (1,5 ml)	Vial 2 (2,5 ml)
<b>Extracto alérgico liofilizado despigmentado y polimerizado con glutaraldehído de los siguientes ácaros:</b> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> y <i>Dermatophagoides farinae</i> .	10 DPP	100 DPP

**Forma farmacéutica: Suspensión inyectable subcutánea**

**Presentaciones: Vial por 1,5 mL; Vial por 2,5 mL; Vial por 1,5 mL + Vial por 2,5 mL**

**Indicaciones: Tratamiento hiposensibilizante específico e individual de pacientes sensibilizados por ácaros con manifestaciones de rinitis, rinoconjuntivitis y asma bronquial.**

**Contraindicaciones: Se consideran como contraindicaciones las generales de los tratamientos hiposensibilizantes. Coexistencia de enfermedad renal. Presencia de enfermedad hematológica. Hepatopatía crónica. Procesos infecciosos agudos. Procesos patológicos en los que el paciente recibe betabloqueantes o en los que la adrenalina esté contraindicada. Dermatitis atópica severa. Existencia de enfermedad autoinmune.**

**Con respecto al embarazo, no existe contraindicación formal para abandonar la inmunoterapia. El médico valorará, en cada caso, si puede ser administrada la inmunoterapia o debe aplazarse.**

**Precauciones y Advertencias:**

**Este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:**

- 1) Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.**
- 2) El extracto alergénico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica**
- 3) Los extractos alergénicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina preferentemente por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. No deben ser administrados en ningún caso en el domicilio del paciente.**

4) Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.

5) Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir el tratamiento, consultar con el médico prescriptor.

6) Pauta para la correcta administración de la Adrenalina:

Se administrará preferentemente por vía intramuscular. Adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 ml/kg de peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida puede ser la siguiente:

Niños hasta 6 años. 0,2 ml

Niños de 6 a 12 años. 0,4 ml

Adultos. 0,5 -0,8 ml

En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si se considera necesario, trasladar al paciente a un Servicio de Urgencia Hospitalaria.

Es fundamental el seguimiento periódico del enfermo por el médico prescriptor, al cual incumbe realizar cualquier modificación en el tratamiento que el paciente requiera

**Reacciones adversas:**

En caso de sobredosificación pueden presentarse reacciones locales o generales. Reacción local difusa (eritema, tumefacción o calor moderados en la proximidad del lugar inyectado).

Si estos síntomas se presentan una o varias horas después de la inyección puede ser necesario no aumentar la dosis o incluso disminuirla. Sólo se aumentará la dosis cuando la anterior haya sido bien tolerada.

Reacción local (empeoramiento del síndrome como consecuencia de la inyección).

Puede ser necesario disminuir la dosis, o incluso aumentar los intervalos.

Reacción general. Ante cualquier indicio de reacción general inmediatamente después de la inyección y, aunque fuera muy discreta en forma de leves molestias (prurito, edema, eritema, urticaria, disnea, cefalea, náuseas, malestar general), debe aplicarse de inmediato el tratamiento habitual en estos casos: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, etc.

**Interacciones: No se han descrito.**

### Dosificación y Grupo Etario:

El laboratorio sólo puede facilitar las normas estándar de tratamiento que derivan de la técnica de preparación.

El médico responsable del tratamiento debe adaptar estas normas generales a cada enfermo y a su curso clínico.

El tratamiento debe ser iniciado en un período asintomático.

- Agitar suavemente el vial antes de extraer la dosis.
- Inyectar lentamente por vía subcutánea en un punto situado entre 5 y 10 cm más arriba del codo, y evitando la penetración intravenosa.
- Alternar los brazos.
- No aplicar ningún masaje ni calor sobre la zona inyectada. No realizar ejercicios violentos durante las primeras horas siguientes a la inyección.
- No aumentar las dosis prescritas ni inyectar a intervalos menores de los recomendados

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.5.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la indicación conceptuada.

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

### 3.1.1.3. DEPIGROID GRAMÍNEAS 100%

Expediente : 20088794  
Radicado : 2015012400  
Fecha : 2015/02/06  
Interesado : Alergólogos Clínicos Asociados  
Fabricante : Laboratorios LETI, S.L:

Composición: Cada mL de suspensión contiene:

Nombre del componente	Cantidad o porcentaje en la fórmula	
	Vial 1 (1,5 ml)	Vial 2 (2,5 ml)
Extracto alérgico liofilizado despigmentado y polimerizado con glutaraldehído de los siguientes pólenes de gramíneas: <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Festuca elatior</i> , <i>Lolium perenne</i> y <i>Poa pratensis</i> .	100 DPP	1.000 DPP)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable subcutánea

Presentaciones comerciales: Vial por 1,5 mL; Vial por 2,5 mL; Vial por 1,5 mL + Vial por 2,5 mL

Indicaciones: Tratamiento hiposensibilizante específico e individual de pacientes sensibilizados.

Indicado en el tratamiento de: Asma bronquial alérgico, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y otras manifestaciones alérgicas.

Contraindicaciones: Se consideran como contraindicaciones las generales de los tratamientos hiposensibilizantes. Coexistencia de enfermedad renal. Presencia de enfermedad hematológica. Hepatopatía crónica. Procesos infecciosos agudos. Procesos patológicos en los que el paciente recibe betabloqueantes o en los que la adrenalina esté contraindicada. Dermatitis atópica severa. Existencia de enfermedad autoinmune.

Con respecto al embarazo, no existe contraindicación formal para abandonar la inmunoterapia. El médico valorará, en cada caso, si puede ser administrada la inmunoterapia o debe aplazarse.

Precauciones y Advertencias: Este tratamiento puede entrañar riesgo de reacciones generalizadas a veces graves (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), por lo que deben seguirse durante toda la duración del mismo las siguientes normas:

1) Es de suma importancia que el personal sanitario lea atentamente los requisitos de administración antes de aplicar este extracto.

- 2) El extracto alergénico debe ser administrado siempre bajo supervisión médica
- 3) Los extractos alergénicos sólo deben aplicarse si se dispone de medios inmediatamente accesibles que permitan proceder al tratamiento de un paciente que eventualmente sufra una reacción generalizada (urticaria, asma, shock anafiláctico, etc.), tales como adrenalina preferentemente por vía intramuscular u otros. Por eso estos tratamientos deben realizarse en consultas médicas, Centros de Atención Primaria, Ambulatorios u Hospitales convenientemente dotados. No deben ser administrados en ningún caso en el domicilio del paciente.
- 4) Después de la aplicación de todas y cada una de las dosis el paciente permanecerá 30 minutos como mínimo en el centro donde se le haya administrado el preparado.
- 5) Ante la aparición de cualquier reacción adversa, antes de proseguir el tratamiento, consultar con el médico prescriptor.
- 6) Pauta para la correcta administración de la Adrenalina:  
Se administrará preferentemente por vía intramuscular. Adrenalina 1/1.000 a una dosis de 0,01 ml/kg de peso/20 minutos. Una pauta orientativa en caso de ser necesaria una actuación rápida puede ser la siguiente:

Niños hasta 6 años. 0,2 ml

Niños de 6 a 12 años. 0,4 ml

Adultos. 0,5 -0,8 ml

En caso de persistencia de la reacción sistémica podrán ser repetidas dichas dosis cada 15 minutos, hasta un máximo de 3 veces.

Si se considera necesario, trasladar al paciente a un Servicio de Urgencia Hospitalaria. Es fundamental el seguimiento periódico del enfermo por el médico prescriptor, al cual incumbe realizar cualquier modificación en el tratamiento que el paciente requiera

Reacciones adversas:

En caso de sobredosificación pueden presentarse reacciones locales o generales.

Reacción local difusa (eritema, tumefacción o calor moderados en la proximidad del lugar inyectado).

Si estos síntomas se presentan una o varias horas después de la inyección puede ser necesario no aumentar la dosis o incluso disminuirla. Sólo se aumentará la dosis cuando la anterior haya sido bien tolerada.

Reacción local (empeoramiento del síndrome como consecuencia de la inyección).

Puede ser necesario disminuir la dosis, o incluso aumentar los intervalos.

Reacción general. Ante cualquier indicio de reacción general inmediatamente después de la inyección y, aunque fuera muy discreta en forma de leves molestias (prurito, edema, eritema, urticaria, disnea, cefalea, náuseas, malestar general), debe aplicarse de inmediato el tratamiento habitual en estos casos: adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, etc.

Interacciones: No se han descrito.

Dosificación y Grupo Etario:

El laboratorio sólo puede facilitar las normas estándar de tratamiento que derivan de la técnica de preparación.

El médico responsable del tratamiento debe adaptar estas normas generales a cada enfermo y a su curso clínico.

El tratamiento debe ser iniciado en un período asintomático.

- Agitar suavemente el vial antes de extraer la dosis.
- Inyectar lentamente por vía subcutánea en un punto situado entre 5 y 10 cm más arriba del codo, y evitando la penetración intravenosa.
- Alternar los brazos.
- No aplicar ningún masaje ni calor sobre la zona inyectada. No realizar ejercicios violentos durante las primeras horas siguientes a la inyección.
- No aumentar las dosis prescritas ni inyectar a intervalos menores de los recomendados.

Vía de Administración: subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir (IPP) allegado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios con mayor casuística realizados con el producto

propuesto por cuanto la mayoría de los estudios presentados fueron realizados con pólenes diferentes a los propuestos para el producto,

Adicionalmente, la Sala solicita aclarar si estos pólenes siendo de expresión estacionaria, de acuerdo con lo presentado, serían pertinentes para su uso en el país.

#### 3.1.1.4. STIVARGA

Expediente : 20088757  
Radicado : 2015012237  
Fecha : 2015/02/06  
Interesado : Bayer S.A.  
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos:

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo

periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis poshepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

**Pacientes con tumores KRAS mutado:**

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

**Hemorragia:**

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Stivarga.

**Isquemia e infarto cardíacos:**

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio. Los pacientes con angina inestable o angina de nueva aparición (en los 3 meses previos al inicio de la terapia con Stivarga), infarto de miocardio reciente (en los 6 meses previos al inicio de la terapia con Stivarga) y con insuficiencia cardíaca grado 2

o mayor de la clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York (New York Heart Association, NYHA) se excluyeron de los estudios clínicos.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

**Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES):**

Se han informado casos de SLPR en relación con el tratamiento con Stivarga. Los signos y los síntomas del SLPR incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SLPR requiere confirmación mediante diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan SLPR, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de soporte de otros síntomas.

**Perforación y fístula gastrointestinales:**

Se ha informado perforación y fístula gastrointestinal (incluyendo desenlaces mortales) en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación o fístula gastrointestinal.

**Hipertensión arterial:**

Stivarga se ha asociado con un aumento en la incidencia de hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico. En caso de crisis hipertensiva, Stivarga debe suspenderse.

**Complicaciones de la cicatrización de heridas:**

Debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ella, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se someterán a procedimientos quirúrgicos mayores. La decisión de reanudar el tratamiento con Stivarga después de

una intervención quirúrgica mayor debe fundamentarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

#### Toxicidad dermatológica:

La reacción cutánea de manos y pies (RCMP) o el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas observadas con mayor frecuencia con Stivarga. Las medidas para la prevención de la RCMP incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la RCMP puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Debe considerarse la reducción y/o la interrupción temporal de Stivarga, o en casos persistentes o graves, su discontinuación permanente

#### Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio:

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipopotasemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Debe considerarse una interrupción o reducción de la dosis o la discontinuación permanente del tratamiento con Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes

#### Información importante sobre algunos de los componentes:

Cada dosis diaria de 160 mg contiene 2.427 mmol (o 55.8 mg) de sodio. Para ser considerado por pacientes que requieren una dieta con contenido controlado de sodio. Cada dosis diaria de 160 mg contiene 1.68 mg de lecitina (derivada de la soya).

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

##### Mujeres con capacidad de concebir / Anticoncepción en hombres y mujeres:

Debe informarse a las mujeres con capacidad de concebir que el regorafenib puede causar daño fetal.

Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de completada la terapia.

**Embarazo:**

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado que se produce toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

**Lactancia:**

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche. No puede descartarse el riesgo para el niño en el período de lactancia. Regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

**Fertilidad:**

No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad:**

El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 1,200 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 500 pacientes en un ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico. Las reacciones adversas al fármaco más graves en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en pacientes que recibieron Stivarga son astenia/fatiga, reacción cutánea de manos y pies, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión, disfonía e infección.

**Lista tabulada de reacciones adversas:**

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga se presentan en la Tabla 3. Están clasificadas por clase de sistema u órgano, con el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy

frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); y raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas al fármaco (RAF) informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Stivarga

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma/carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			<i>Reacción de hipersensibilidad</i>	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios,	Disfonía			

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
torácicos y mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal * Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepato biliares	Hiperbilirrubinemia	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea de manos y pies** Erupción Alopecia	Piel seca  Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado (INR) anómalo		

\* Se han informado casos mortales

\*\* Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

# De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) del grupo de trabajo internacional de expertos en LHIF.

Descripción de reacciones adversas selectas:

Se produjo lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) grave con desenlace mortal en 3 pacientes de más de 1,200 pacientes tratados con Stivarga en todos los ensayos

clínicos (0.25%). Dos de los pacientes tenían metástasis hepáticas. En estos pacientes la disfunción hepática se inició dentro de los 2 primeros meses de terapia y se caracterizó por un patrón de lesión hepatocelular con aumentos de las transaminasas > 20 veces el ULN, seguidos de un aumento de la bilirrubina. Las biopsias hepáticas de 2 pacientes mostraron necrosis hepatocelular con infiltración por células inflamatorias.

En dos ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 19.3% en pacientes tratados con Stivarga. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 16.9%), con la epistaxis como evento más notorio (7.6%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.6%) e involucraron los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

En dos ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31.0% comparado con 14.4%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.9%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (6.8%), nasofaringitis (4.2%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones micóticas sistémicas (2.4%). No se observó ninguna diferencia en los desenlaces mortales asociados con la infección entre los grupos de tratamiento (0.6% en el grupo de Stivarga en comparación con el 0.6% en el grupo de placebo).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 45.2% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.1% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de reacciones cutáneas de manos y pies en pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 28.6%, CCR). La incidencia de reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 16.6% (CCR). La incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies (78.4% CCR) fue superior en los pacientes asiáticos tratados con Stivarga comparados con otras etnias. La incidencia de reacciones cutáneas de manos y pies de Grado 3 en asiáticos fue del 28.4% (CCR).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de hipertensión fue del 30.4% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.9% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.8 %, CCR). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 7.6% (CCR).

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico, la incidencia general de proteinuria emergente del tratamiento fue del 7.4% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 2.4% de los pacientes que recibieron placebo. De estos eventos, el 40.5% de los del grupo tratado con Stivarga y el 66.7% de los del grupo tratado con placebo se han informado como no recuperados / no resueltos.

En todos los ensayos clínicos, los eventos correspondientes a trastornos cardíacos (de todos los grados) se informaron con mayor frecuencia (20.5% frente a 10.4%) en los pacientes de 75 años o más tratados con Stivarga (N=78) que en los pacientes menores de 75 años tratados con Stivarga (N=995).

Alteraciones en los análisis de laboratorio:

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los ensayos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 4

Tabla 4: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más la MAA <sup>s</sup> (N=500)			Placebo más la MAA <sup>s</sup> (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución del recuento plaquetario	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54.1	9.3	0	34.4	3.2	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Disminución del calcio	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
Disminución del potasio	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
Disminución del fosfato	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Aumento de la bilirrubina	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
Aumento de la AST	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
Aumento de la ALT	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Proteinuria	59.7	0.4	0	34.1	0.4	0

<b>Exploraciones complementarias</b>						
Aumento del Índice internacional normalizado (INR)**	23.7	4.2	-#	16.6	1.6	-#
Aumento de la lipasa	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
Aumento de la amilasa	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

§ Mejor atención de apoyo

\* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), Versión 3.0

\*\* Índice internacional normalizado

# Sin grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A9 / inductores de CYP3A4:

*Los datos in vitro* indican que regorafenib es metabolizado por la citocromo CYP3A4 y la uridina difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición de regorafenib y sus metabolitos en estado estable.

Debe evitarse la administración concomitante de un inhibidor potente de UGT1A9 (p. ej., ácido mefenámico, diflunisal y ácido niflúmico) durante el tratamiento con regorafenib, ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en estado estable.

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución del AUC del regorafenib de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) también pueden aumentar

el metabolismo de regorafenib. Deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial o con un potencial mínimo para inducir el CYP3A4.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen *in vivo* en estado estable. La administración de regorafenib con un corte de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un aumento de aproximadamente el 44% en el AUC de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento del AUC de irinotecán de aproximadamente el 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) y sustratos de glicoproteína P:

Los datos *in vitro* indican que regorafenib, M-2 y M-5 son inhibidores de la BCRP (valores de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 40 a 70 nanomolar [regorafenib], 390 nanomolar [metabolito M-2] y 150 nanomolar [metabolito M-5]) y que regorafenib y M-2 son inhibidores de la glicoproteína P (valor de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 2 micromolar [regorafenib] y 1.5 micromolar [metabolito M-2]) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable. La co-administración de regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP concomitantes, como metotrexate, o sustratos de la glicoproteína P, como la digoxina.

Inhibidores de la glicoproteína P y la BCRP / inductores de la glicoproteína P y la BCRP:

Los estudios *in vitro* indican que M-2 y M-5 son sustratos de la glicoproteína P y la BCRP. Los inhibidores e inductores de la BCRP y la glicoproteína P pueden interferir en la exposición a M-2 y M-5. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP:

Los datos *in vitro* indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8 (valor K<sub>i</sub> de 0.6 micromolar), CYP2C9 (valor K<sub>i</sub> de 4.7 micromolar), CYP2B6 (valor K<sub>i</sub> de 5.2 micromolar) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria *in vitro* hacia el CYP3A4 (valor K<sub>i</sub> de 11.1 micromolar) y CYP2C19 (valor K<sub>i</sub> de 16.4 micromolar) fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse en forma concomitante con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Antibióticos:

El perfil de concentración-tiempo indica que regorafenib y sus metabolitos pueden experimentar una circulación enterohepática. La administración concomitante de antibióticos que afecten la flora microbiana del tracto gastrointestinal puede interferir en la circulación enterohepática de regorafenib y causar una disminución de la exposición a regorafenib. Se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones, pero pueden disminuir la eficacia de regorafenib.

Agentes secuestradores de sales biliares:

Regorafenib, M-2 y M-5 son propensos a someterse a la circulación enterohepática (consulte la sección 5.2). Los agentes secuestradores de sales biliares como colestiramina y colestagel pueden interactuar con regorafenib mediante la formación de complejos insolubles que podrían afectar la absorción (o la reabsorción), lo que resultaría en la exposición potencialmente disminuida. Se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones, pero pueden disminuir la eficacia de regorafenib.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y forma de administración:

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

Posología:

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

Si se omite una dosis, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida. En caso de vómitos tras la administración de regorafenib, el paciente no debe tomar comprimidos adicionales.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

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

Ajustes de la posología:

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160 mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de una reacción cutánea de manos y pies (RCMP)/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HSFR

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.
Grado 2	1 <sup>a</sup> aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo. Si no ocurre ninguna mejoría a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.
	Ninguna mejoría en el término de 7 días o 2 <sup>a</sup> aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.
	3 <sup>a</sup> aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en

		40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.
	4ª aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
Grado 3	1ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico.
	2ª aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reiniciar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3.º aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.

Para modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de deterioro de las pruebas de función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga consulte la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en las pruebas de función hepática relacionadas con el medicamento

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
≤ 5 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a < 3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
> 5 veces el ULN ≤ 20 veces el ULN (Grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a < 3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.

	Reaparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente.
> 3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina > 2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con Stivarga de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> los pacientes con síndrome de Gilbert que presentan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

#### Insuficiencia hepática:

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.

En estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A) y función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve. Dado que se dispone de escasos datos para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), no es posible proporcionar una recomendación posológica. En estos pacientes, se recomienda el monitoreo meticuloso de la seguridad general

No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado a Stivarga en esta población.

#### Insuficiencia renal:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR]

60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y los pacientes con función renal normal. Datos farmacocinéticos limitados no indican diferencia en la exposición en pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (consulte, además, la sección 5.2). No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

#### Población de edad avanzada:

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad en adelante) y los pacientes más jóvenes.

**Sexo:**

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de sexo femenino y masculino. No es necesario ajustar la dosis según el sexo.

**Diferencias étnicas:**

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia. Se dispone de datos limitados sobre regorafenib en la población de pacientes de raza negra.

**Población pediátrica:**

No hay un uso relevante de Stivarga en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico.

**Forma de administración:**

Stivarga es para uso por vía oral.

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera que contenga menos de 30% de grasas. Un ejemplo de una comida ligera (baja en grasa) incluiría 1 porción de cereales (alrededor de 30 g), 1 vaso de leche descremada, 1 tostada con mermelada, 1 vaso de jugo de manzana y 1 taza de café o té (520 calorías, 2 g de grasa).

**Vía de administración: Oral**

**Condición de Venta: Uso Institucional/Venta con fórmula médica**

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

-Evaluación farmacológica

- Nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 para la declaración de nueva entidad química
- Información para prescribir versión 4-febrero-2015
- Inserto versión 4-febrero-2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, examinando parámetros de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y efectos adversos, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que persiste incertidumbre sobre la favorabilidad del producto en vista de las discretas diferencias en los parámetros de supervivencia, la mayor incidencia de efectos adversos importantes (como hipertensión arterial y reacciones cutáneas) y la ausencia de impacto sobre los indicadores de calidad de vida.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar nuevos elementos que permitan establecer un balance de eficacia/seguridad suficientemente favorable para el producto de la referencia en las indicaciones propuestas.

### 3.1.1.5. LOXONIN

Expediente : 20089378  
Radicado : 2015018403  
Fecha : 2015/02/18  
Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados S.A.S  
Fabricante : Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene loxoprofen sódico hidratado 68.1 mg equivalente a loxoprofen anhidro 60 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de las afecciones que cursen en inflamación y / o dolor de intensidad leve a moderada. Tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, osteoartritis dolorosa, lumbago, periartrosis del hombro, síndrome hombro-mano, dolor e inflamación en el postoperatorio, trauma y extracción dentaria

Contraindicaciones: No está contraindicado en: Niños y jóvenes abajo de 18 años de edad; Gestantes en el último trimestre del embarazo y durante el período de lactación;

Personas que presentaron reacciones de hipersensibilidad al loxoprofen o a cualquier uno de los otros componentes de la fórmula; Portadores de gastritis, úlceras, graves disturbios hematológicos, hepáticos o renales; Portadores de disfunciones cardíacas graves; Individuos con asma inducida por AINE

#### Precauciones y Advertencias:

##### Precauciones:

Se debe administrar con cuidado en:

- Personas con historia de disfunciones hematológicas o disfunción hepática;
- Personas con úlcera asociada al tratamiento prolongado con antiinflamatorios no-esteroides aunque estén en uso de misoprostol como medida profiláctica;
- Personas con asma de los bronquios de cualquier causa;
- Personas con disfunción cardíaca;
- Personas con colitis ulcerativa;
- Personas con enfermedad de Crohn;

- Casos de tratamiento de enfermedades crónicas (p. ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis), se deben considerar las siguientes precauciones:

Durante tratamiento prolongado, se deben realizar periódicamente exámenes de laboratorio, tales como orina tipo I, hemograma completo y enzimas hepáticas. Si se observan alteraciones, se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Durante el uso para el tratamiento de enfermedades agudas se deben tomar las siguientes precauciones:

- Ponderación de la gravedad de la inflamación, del dolor y de la fiebre;
- Priorizar el tratamiento específico de la causa de la afección.

Durante el tratamiento se debe observar rigurosamente respecto a la ocurrencia de reacciones adversas. Puede suceder caída acentuada de temperatura, colapso, extremidades frías, etc.

Loxonin puede enmascarar los indicios y síntomas de infección. Por lo tanto se debe administrar concomitantemente con un agente antibacteriano apropiado cuando se trata de proceso inflamatorio de origen infeccioso. En este caso, se recomienda la administración y observación cuidadosa.

##### Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia; ni durante la lactancia.

Informar al médico cualquier efecto indeseable, especialmente en los casos de trastorno del aparato digestivo.

No exceda la dosis prescrita.  
Manténgase fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: Frecuencia de 0,1 a 1%: salpullido cutáneo, somnolencia, edema, dolor abdominal, incomodidad gástrica, anorexia, náusea y vómito, diarrea y aumento de las transaminasas hepáticas.

Frecuencia de 0,05 a 0,1%: prurito, úlcera péptica, obstipación, pirosis, estomatitis.

Frecuencia <0,05%: urticaria, dispepsia, cefalea, anemia, eosinofilia, leucopenia, aumento de la fosfatasa alcalina, palpitación y calores en la cara.

Frecuencia no conocida: fiebre, sed, distensión abdominal, elevación de la presión sanguínea, entorpecimiento, vértigo, trombocitopenia, hematuria, proteinuria, dolor en el pecho y malestar.

Otras reacciones adversas: choque, síntomas anafilactoides, crisis asmática, síndrome óculo muco cutánea, síndrome de Lyell (necrosis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótica, nefritis intersticial, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía intersticial, pérdida de sangre gastrointestinal, perforación gástrica, disfunción hepática, ictericia, y meningitis aséptica.

Estos casos se deben observar cuidadosamente. Se debe discontinuar la terapia y se deben implementar medidas apropiadas

Interacciones: No debe administrarse conjuntamente con otros AINEs, anticoagulantes orales, lítio, metotrexate, diuréticos, quinolonas, hipoglucemiantes orales (sulfonilureas). De ser necesario debe hacerse bajo vigilancia médica.

No se han reportado reacciones de interacción con la administración concomitante con antiácidos, cimetidina, digoxina y furosemida.

No afecta el metabolismo de las drogas que sirven como substratos para el citocromo P450, aún en concentraciones muy altas (10 veces más).

Dosificación y Grupo Etario: 60 mg / 3 veces al día. En caso de dolor intenso pueden administrarse 2 tabletas (120 mg) en una sola toma. De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede ajustarse. Uso adulto

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

**Composición:** Cada tableta contiene loxoprofen sódico hidratado 68.1 mg equivalente a loxoprofen anhidro 60 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas

**Indicaciones:** Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorio No Esteroide

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en: Niños y jóvenes abajo de 18 años de edad; Gestantes en el último trimestre del embarazo y durante el período de lactación; Personas que presentaron reacciones de hipersensibilidad al loxoprofen o a cualquier uno de los otros componentes de la fórmula; gastritis, úlceras, graves disturbios hematológicos, hepáticos o renales; Portadores de disfunciones cardíacas graves; Individuos con asma inducida por AINE. Urticaria, reacciones alérgicas a Ácido acetilsalicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales. Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria.

**Precauciones y Advertencias:**

**Precauciones:**

Se debe administrar con cuidado en:

- Personas con historia de disfunciones hematológicas o disfunción hepática;
- Personas con úlcera asociada al tratamiento prolongado con antiinflamatorios no-esteroides aunque estén en uso de misoprostol como medida profiláctica;
- Personas con asma de los bronquios de cualquier causa;
- Personas con disfunción cardíaca;
- Personas con colitis ulcerativa;
- Personas con enfermedad de Crohn;
- Casos de tratamiento de enfermedades crónicas (p. ejemplo, artritis reumatoide u osteoartritis), se deben considerar las siguientes precauciones:

Durante tratamiento prolongado, se deben realizar periódicamente exámenes de laboratorio, tales como orina tipo I, hemograma completo y enzimas hepáticas. Si se observan alteraciones, se recomienda reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Durante el uso para el tratamiento de enfermedades agudas se deben tomar las siguientes precauciones:

- Ponderación de la gravedad de la inflamación, del dolor y de la fiebre;
- Priorizar el tratamiento específico de la causa de la afección.

Durante el tratamiento se debe observar rigurosamente respecto a la ocurrencia de reacciones adversas. Puede suceder caída acentuada de temperatura, colapso, extremidades frías, etc.

Loxonin puede enmascarar los indicios y síntomas de infección. Por lo tanto se debe administrar concomitantemente con un agente antibacteriano apropiado cuando se trata de proceso inflamatorio de origen infeccioso. En este caso, se recomienda la administración y observación cuidadosa.

#### Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia; ni durante la lactancia.

Informar al médico cualquier efecto indeseable, especialmente en los casos de trastorno del aparato digestivo.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: Frecuencia de 0,1 a 1%: salpullido cutáneo, somnolencia, edema, dolor abdominal, incomodidad gástrica, anorexia, náusea y vómito, diarrea y aumento de las transaminasas hepáticas.

Frecuencia de 0,05 a 0,1%: prurito, úlcera péptica, obstipación, pirosis, estomatitis.

Frecuencia <0,05%: urticaria, dispepsia, cefalea, anemia, eosinofilia, leucopenia, aumento de la fosfatasa alcalina, palpitación y calores en la cara.

Frecuencia no conocida: fiebre, sed, distensión abdominal, elevación de la presión sanguínea, entorpecimiento, vértigo, trombocitopenia, hematuria, proteinuria, dolor en el pecho y malestar.

Otras reacciones adversas: choque, síntomas anafilactoides, crisis asmática, síndrome óculo muco cutánea, síndrome de Lyell (necrosis epidérmica tóxica), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótica, nefritis intersticial, insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía intersticial, pérdida de sangre gastrointestinal, perforación gástrica, disfunción hepática, ictericia, y meningitis aséptica.

Estos casos se deben observar cuidadosamente. Se debe discontinuar la terapia y se deben implementar medidas apropiadas

**Interacciones:** No debe administrarse conjuntamente con otros AINEs, anticoagulantes orales, litio, metotrexate, diuréticos, quinolonas, hipoglucemiantes orales (sulfonilureas). De ser necesario debe hacerse bajo vigilancia médica.

No se han reportado reacciones de interacción con la administración concomitante con antiácidos, cimetidina, digoxina y furosemina.

No afecta el metabolismo de las drogas que sirven como sustratos para el citocromo P450, aún en concentraciones muy altas (10 veces más).

**Dosificación y Grupo Etario:** 60 mg / 3 veces al día. En caso de dolor intenso pueden administrarse 2 tabletas (120 mg) en una sola toma. De acuerdo con la respuesta terapéutica, la dosis puede ajustarse. Uso adulto

**Vía de Administración:** Oral.

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

**Norma Farmacológica:** 5.2.0.0.N10

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

### 3.1.1.6. LUNAST

Expediente : 20089298  
Radicado : 2015017298  
Fecha : 2015/02/17  
Interesado : Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Synthesis S.A.S.

**Composición:**

Cada Tabletas contiene 20 mg de lurasidone.  
Cada Tabletas contiene 40 mg de lurasidone.  
Cada Tabletas contiene 60 mg de lurasidone.  
Cada Tabletas contiene 80 mg de lurasidone.  
Cada Tabletas contiene 120 mg de lurasidone.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento en los adultos de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar I (depresión bipolar), cuando se utiliza solo, con litio o valproato. Tratamiento de la esquizofrenia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Lurasidone o a cualquier componente de la formulación; coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) e inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina).

Precauciones y Advertencias:

Precauciones: Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas están en un mayor riesgo de muerte. El lurasidone no está aprobado para uso en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Estos estudios no muestran un aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas con el uso de antidepresivos en pacientes mayores de 24 años de edad; se observó una reducción en el riesgo con el uso de antidepresivos en pacientes de 65 años y más.

En los pacientes de todas las edades que inician la terapia antidepresiva, se debe vigilar de cerca por empeoramiento, y/o por la aparición de pensamientos y conductas suicidas. Asesorar a familias y cuidadores sobre la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico prescriptor.

Advertencias:

Aumento de la mortalidad: Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. En pacientes ancianos con psicosis, tratados con fármacos antipsicóticos se incrementan el riesgo de muerte. Lurasidone no se debe utilizar en pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Los antidepresivos incrementan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Estos estudios no demuestran que éste se incremente en pacientes por encima de 24 años; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con el uso de antidepresores en pacientes de 65 años y más.

En el transcurso de un ensayo controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con el fármaco era aproximadamente 4,5% en comparación con 2,6% en el grupo placebo. Aunque fueron variadas las causas de muerte, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular por ejemplo, insuficiencia cardíaca,

muerte súbita o infecciosa por ejemplo, neumonía. Lurasidone no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Monitorear: Desarrollo de discinesias. Asegúrese que la glicemia en ayunas se evalúa antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica durante la terapia en pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes. Controlar regularmente a los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus por si empeora el control de la glicemia. Monitorear frecuentemente durante los primeros de tratamiento el recuento sanguíneo completo en pacientes con antecedentes de recuentos bajos de leucocitos o antecedentes de leucopenia /neutropenia inducida por fármacos. Controlar cuidadosamente los pacientes con neutropenia clínicamente significativa la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección. Se recomienda la monitorización clínica de peso. Deben controlarse signos de hipotensión ortostática en los pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

Reacciones adversas:

SNC: síntomas extrapiramidales (39%), somnolencia (26%); acatisia, síntomas extrapiramidales (acatisia e inquietud) (22%); parkinsonismo (17%), insomnio (8%), mareos, distonía (7%); agitación, ansiedad (6%), fatiga, inquietud (4%).

Dermatológicas: Rash, prurito (por lo menos 1%).

GI: náuseas (12%); dispepsia, vómitos (8%); hipersecreción salival (2%), dolor abdominal, pérdida de apetito, diarrea (por lo menos 1%).

Pruebas de laboratorio: creatinina elevada (3%), CPK elevada (al menos 1%); AST y ALT elevada (1%).

Varios: El dolor de espalda (4%), visión borrosa, taquicardia (por lo menos 1%).

Interacciones:

Alcohol: Precaución debido a los posibles efectos aditivos.

Agentes antihipertensivos: El riesgo de hipotensión puede incrementarse. Se deben controlar los signos vitales por la posibilidad de hipotensión ortostática y ajustar la dosis del antihipertensivo según sea necesario.

Digoxina, midazolam: se pueden incrementar el Cmax y el ABC. Sin embargo, no se requiere ajuste de la dosis de digoxina o midazolam.

**Alimentación:** La administración con alimentos aumenta significativamente la  $C_{max}$  y el ABC en comparación con la administración en condiciones de ayuno.

Sin embargo, la exposición al lurasidone no se vio afectada por el tamaño de la comida cuando se aumentó de 350 a 1000 calorías y es independiente del contenido de grasa. El Lurasidone debe tomarse con al menos 350 calorías de alimentos.

**Pomelo o Toronja:** Es un inhibidor moderado del CYP3A4. La dosis del lurasidone no debe superar los 40 mg/día cuando se coadministra con un inhibidor moderado del CYP3A4, como el jugo de pomelo o productos que contengan pomelo.

**Litio:** Pueden incrementar el  $C_{max}$  y el ABC del lurasidone. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis del lurasidone.

Los Inhibidores moderados del CYP3A4 por ejemplo, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, verapamilo, pueden incrementar el  $C_{max}$  y el ABC del Lurasidone. La dosis del lurasidone no debe superar los 40 mg/día cuando se coadministra con un inhibidor moderado del CYP3A4.

Los inductores potentes del CYP3A4 por ejemplo, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico del lurasidone. La coadministración del lurasidone y potentes inductores de CYP3A4 está contraindicada.

Los Inhibidores potentes del CYP3A4 por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol pueden elevar las concentraciones plasmáticas del lurasidone, el aumento de los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas. La coadministración del lurasidone con inhibidores potentes de CYP3A4 está contraindicada.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Esquizofrenia. Adultos:** inicialmente 40 mg una vez al día (máximo, 80 mg/día).

**Tratamiento en los adultos de episodios depresivos asociados con Trastorno Bipolar I (depresión bipolar):** La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados una vez al día como monoterapia o como terapia adjunta con litio o valproato. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Lurasidone ha demostrado ser eficaz en intervalos de dosis de 20 mg por día hasta 120 mg por día, como monoterapia o como terapia adjunta al litio o valproato. La dosis máxima recomendada, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato, es 120 mg por día. En monoterapia, el rango de dosis más alta (80 mg a 120 mg por día) no proporciono eficacia adicional, en promedio, en comparación con el rango de dosis más baja (20 a 60 mg por día).

Deterioro de la función renal: Adultos con insuficiencia renal moderada a severa: No exceder de 40 mg/día.

Deterioro de la función hepática: Adultos con insuficiencia hepática moderada a severa: No exceder de 40 mg/día.

En tratamientos concomitantes con inhibidores del CYP3A4 como diltiazem, se considera, que la dosis no debe exceder de 40 mg/día. No debe usarse en combinación con un inhibidor potente del CYP3A4 por ejemplo, el ketoconazol.

Inductores del CYP3A4: No utilizar en combinación con un inductores potentes de CYP3A4 por ejemplo, rifampicina.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos controlados fase III a más largo plazo para las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que es para el tratamiento de enfermedades crónicas y los estudios presentados son solo a 6 semanas.

Si los estudios solicitados no son realizados con este producto en específico, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos comparativos con el innovador, teniendo en cuenta que hasta el momento en la información presentada no se han allegado estudios con su propia formulación.

### 3.1.1.7. CROFFESTRA®

Expediente : 20078655  
Radicado : 2014073982  
Fecha : 2014/06/19  
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.  
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 125 mg de crofelemer.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada.

Indicaciones: Antidiarreico indicado para el alivio sintomático de la diarrea no infecciosa en pacientes adultos con VIH/SIDA en terapia antirretroviral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Crofelemer o a cualquiera de los componentes de la fórmula del medicamento.

Precauciones y Advertencias: Descartar etiologías infecciosas de diarrea antes de comenzar el tratamiento con Crofelemer. Si las etiologías infecciosas no se consideran, existe el riesgo de que los pacientes con etiologías infecciosas no reciban el tratamiento apropiado y su enfermedad puede empeorar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq 3\%$ ) son las infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, tos, flatulencia y aumento de la bilirrubina.

Dosificación y grupo etario: Una tableta de liberación prolongada de 125 mg tomada por vía oral dos veces al día, con o sin comida / Mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Estudios in vitro han demostrado que crofelemer tiene el potencial para inhibir el citocromo P450 isoenzima 3A y transportadores MRP2 y OATP1A2 en concentraciones esperadas en el intestino. Debido a la mínima absorción de crofelemer, es poco probable de inhibir el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A4 sistémicamente. Por su acción local, Crofelemer no interacciona con otros medicamentos dado que no se absorbe ni llega a la sangre. Además, no se han descrito alteraciones en la absorción de antirretrovirales debidas a la presencia del fármaco en el aparato digestivo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 18 del 2014, numeral 3.1.1.12., en el sentido de allegar los estudios preclínicos y clínicos. Para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO

#### 3.1.2.1. PEDIAVIT ZINC (CONSULTAR CON RS)

Expediente : 19940150  
Radicado : 2013084392  
Fecha : 2014/12/19  
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada mL de solución oral contiene: Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpanenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición, Indicaciones contraindicaciones y advertencias, dosis y condición de venta dando cumplimiento a la norma farmacológica 21.4.2.3. N10 y su inclusión en esta norma, teniendo en cuenta que la dosificación es para administrar en gotas para menores de dos (2) años y lactantes por lo cual está por debajo del rango de los valores de referencia diarios (VRD) del anexo 1 del Decreto 3863 de 2008. Adicional a esto, confirmar la dosificación. Se envía solicitud de renovación del producto con la actualización de la fórmula cualicuantitativa (folio 0008), dosificación que aparece en artes aprobada en Acta No. 07 de 2003, numeral 2.4.2.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar información que soporte la seguridad y eficacia en la indicación propuesta para lactantes y niños menores de 2 años.

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. FLUQUADRI® VACUNA ANTIINFLUENZA 0,5 mL

Expediente : 20071968  
Radicado : 2014145093 / 2015029554  
Fecha : 2014/11/07  
Fecha C.R. : 2015/04/15  
Interesado : Sanofi Pasteur INC.

Composición: Cada 0.5 ml de vacuna contiene 15 mcg de A/California/7/2009 (H1N1), 15 mcg de A/Texas/50/2012 (H3N2), 15 mcg de B/Texas/6/2011 (análoga a B/Wisconsin/1/2010-like virus), 15 mcg de B/Massachusetts/2/2012 y 0.5 ml de solución salina tamponada con fosfato

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Fluquadri® es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos A y B contenidos en la vacuna.

Contraindicaciones: Contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones: Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna. Si se administra fluquadri® a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada. La vacunación con fluquadri® puede no proteger a todos los receptores.

Advertencias: Se ha notificado recurrencia del síndrome de guillain barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha

producido sgb en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar fuquadri® debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

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

- La actualización de cepas para la campaña hemisferio sur 2015.
- Aprobación del inserto versión 1 del 06 de Noviembre del 2014.
- Aprobación de la información para prescribir versión 1 del 06 de Noviembre del 2014.

Mediante radicado 2015029554 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia en donde allega información actual para la modificación en curso, la validación en el edificio 59 que consistió en la elaboración de tres lotes de uniformidad y la realización de un estudio cinético de inactivación con las nuevas cepas

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

**1. La actualización de cepas para la campaña hemisferio sur 2015:**

- *A/California/7/2009X – 179A (H1N1) (un virus análogo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09)*
- *A/South Australia/55/2014 IVR - 175 (H3N2) (un virus análogo A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) )*
- *B/Phuket/3073/2013 (un virus análogo a B/Phuket/3073/2013)*
- *B/Brisbane/60/2008 (un virus análogo a B/Brisbane/60/2008)*

**2. El inserto versión 1 del 06 de Noviembre del 2014, la información para prescribir versión 1 del 06 de Noviembre del 2014 y el resumen de las características del producto.**

**3.1.3.2. ZEMAIRA®**

Expediente : 20088924

Radicado : 2015013463  
Fecha : 2015/02/09  
Interesado : Biotoscana S.A.  
Fabricante : CSL Behring LLC

Composición: Cada vial contiene 1000 mg de inhibidor de alpha1-proteinasa humana (A1-PI) en 20 mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión

Presentaciones comerciales: Vial x 1000 mg de A1-PI/ vial x 20ml agua estéril para inyección con dispositivo de transferencia

Indicaciones: Zemaira® es un inhibidor de la alfa – proteinasa (A1 –PI) indicado para el aumento crónico y terapia de mantenimiento en adultos con deficiencia de A1 – PI y evidencia clínica de enfisema.

Zemaira® incrementa los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de anti-neutrófilo elastasa [ANEC]) y los niveles de A1 – PI en el fluido de recubrimiento epitelial del pulmón (ELF).

No están disponibles los datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia de aumento crónico con Zemaira® en los pacientes.

No se ha demostrado el efecto de la terapia de aumento con Zemaira® o cualquier producto A1 –PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema por deficiencia de A1 –PI en estudios clínicos aleatorios controlados.

Zemaira no está indicado como terapia para pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se ha establecido deficiencia grave de A1-PI.

Contraindicaciones: Zemaira está contraindicado en pacientes con un antecedente de anafilaxia o de reacciones sistémicas graves a Zemaira o a la proteína A1 – PI.

Zemaira está contraindicado en pacientes con deficiencia de Inmunoglobulina A (IgA) con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad severa.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a Otros Productos A1- PI:

Se debe tener precaución cuando se está administrando Zemaira a individuos que han experimentado anafilaxia o reacciones sistémicas graves a otro producto de A1 – PI. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides, detenga la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoides. Zemaira está contraindicado en pacientes con antecedentes de anafilaxia o reacciones sistémicas graves a Zemaira o a la proteína A1 – PI.

#### Hipersensibilidad a IgA:

Zemaira puede contener cantidades en trazas de IgA. Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA pueden desarrollar anticuerpos a IgA y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo potencial de desarrollar hipersensibilidad grave y reacciones anafilácticas. Si aparecen reacciones anafilácticas o anafilactoides graves, suspenda la perfusión inmediatamente. Tenga epinefrina y otra terapia de apoyo disponible para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica aguda o anafilactoides. Zemaira está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave.

#### Agentes Infecciosos Transmisibles:

Debido a que Zemaira se fabrica con plasma humano, esto puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos (por ejemplo, virus y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [CDJ]). El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido por la selección de donadores de plasma expuestos anteriormente a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones por virus al presente e incluyendo etapas de inactivación/eliminación de los virus en el proceso de fabricación de Zemaira. A pesar de estas medidas, Zemaira, como otros productos hechos de plasma humano, todavía puede potencialmente contener agentes patógenos humanos, incluyendo aquéllos que todavía no se conocen o no se han identificado. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no está totalmente eliminado.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves identificadas durante el uso post-comercialización fueron reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas graves reportadas después de la administración en los estudios clínicos de Zemaira incluyeron un evento por cada sujeto por separado de bronquitis y disnea, y un evento en un solo sujeto de dolor de pecho, isquemia cerebral y convulsión. Las reacciones adversas más comunes (ARs) que aparecieron en al menos el 5% de los sujetos que recibieron Zemaira en todos los estudios clínicos fueron

jaqueca, sinusitis, infección del tracto superior respiratorio, bronquitis, astenia, incremento de tos, fiebre, hemorragia en el sitio de la inyección, rinitis, dolor de garganta y vasodilatación.

**Experiencia de Estudios Clínicos:**

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de las reacciones observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es probable que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos con Zemaira: 1) un estudio controlado, doble ciego en 44 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg ya sea de Zemaira (30 sujetos) o de Prolastin® (14 sujetos) (un producto Inhibidor de Alfa1 – Proteínasa disponible comercialmente), semanalmente por 10 semanas, seguido por una fase de etiqueta abierta en la cual 43 sujetos recibieron Zemaira semanalmente por 14 semanas; 2) un estudio de etiqueta abierta en 9 sujetos que recibieron una dosis de 60 mg/kg de Zemaira semanalmente por 26 semanas, seguido por una extensión de 7 semanas a 22 semanas; 3) un estudio cruzado, doble ciego en 18 sujetos que recibieron una dosis única de 60 mg/kg de Zemaira y una dosis única de 60 mg/kg de Prolastin; y 4) un estudio de etiqueta abierta de 19 sujetos que recibieron dosis únicas de Zemaira de 15 mg/kg (2 sujetos), 30 mg/kg (5 sujetos), 60 mg/kg (6 sujetos), o 120 mg/kg (6 sujetos). Zemaira se administró a un total de 89 sujetos en los estudios clínicos, 23 de los cuales participaron en más de 1 estudio].

	Número de Sujetos* (Evento por Sujeto-Año†)		Número de infusiones‡ (% de todas las infusiones)	
	Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)	Prolastin (n=160)
ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	54 (5.6)	16 (3.8)	160 (12.3)	31 (19.4)

Las ARs graves (las AEs graves evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o dentro de las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o no se determinó).	4 (0.2)	1 (1.0)	6 (0.5)	1 (0.6)
---	---------	---------	---------	---------

La Tabla 1 resume las ARs, expresadas como eventos por sujeto por año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como % de todas las infusiones, para cada tratamiento en los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 1: Reacciones Adversas Totales (ARs) y ARs Graves

\*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimento más de una AR, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

La Tabla 2 resume las ARs que aparecieron en el 5% o más de los sujetos (>3), expresado como eventos por sujeto-año, y el número correspondiente de ARs por perfusión, expresado como el % de todas las perfusiones, para cada tratamiento en todos los estudios clínicos de Zemaira.

Tabla 2: Reacciones Adversas que se Presentaron en ≥5% de los Sujetos

ARs (Las AEs evaluadas por el investigador como al menos posiblemente relacionadas, o que aparecieron durante o en las 72 horas después de finalizada la perfusión, o para las que la evaluación de causalidad se omitió o	Número de Sujetos* (Eventos por Sujeto-Año†)		Número de perfusiones‡ (% de todas las perfusiones)	
		Zemaira (n=66, SY§=28.72)	Prolastin (n=32), SY§=3.83	Zemaira (n=1296)

no se determinó).				
Jaqueca	13 (0.7)	5 (1.3)	19 (1.5)	5 (3.1)
Sinusitis	10 (0.5)	1 (0.3)	13 (1.0)	1 (0.6)
Infección del Tracto Respiratorio Superior	10 (0.4)	1 (0.3)	10 (0.8)	1 (0.6)
Bronquitis				
Astenia	5 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)
Aumento de Tos	5 (0.2)	2 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Fiebre	5 (0.2)	1 (0.5)	5 (0.4)	2 (1.3)
Hemorragia en el sitios de inyección	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0.(0.0)
Rinitis	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Dolor de Garganta	4 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Vasodilatación	4 (0.1)	1 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.6)

\*Basados en sujetos únicos. Si un sujeto experimento más de una AR del mismo tipo, solo se contabilizó solamente una vez.

† La tasa ajustada de eventos de exposición se basó en el tiempo de exposición total presente en sujetos-años y en el número total de reacciones adversas en la base de datos.

‡ Si hubo manifestaciones múltiples de ARS después de la perfusión única, solo se contabilizó uno de los eventos.

§ SY = sujeto por año.

Se observó enfermedad pulmonar intersticial difusa en un análisis de rayos-x de rutina de un sujeto en la Semana 24. No se pudo determinar la causalidad.

En un análisis en retrospectivo, durante el segmento ciego de 10 semanas del estudio clínico de 24 semanas, 6 sujetos (20%) de los 30 tratados con Zemaira tuvieron un total de 7 exacerbaciones de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Nueve sujetos (64%) de los 14 tratados con Prolastin tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC. Las diferencias observadas entre los grupos fue 44% (el intervalo de confianza de 95% [CI] desde 8% al 70%). Durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas, de los 30 sujetos en el grupo de tratamiento con Zemaira, 7 sujetos (23%) tuvieron un total de 11 exacerbaciones de su EPOC.

En el estudio doble ciego de 24 semanas, los sujetos tratados con Zemaira se probaron para HAV, HBV, HCV, HIV y parvovirus B19 (B19V), y no se observó evidencia de transmisión de virus.

#### Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de Inmunogenicidad. No se han detectado anticuerpos anti-A1 PI en los estudios clínicos de Zemaira®. La detección de la formación de anticuerpos depende ampliamente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpo (incluyendo la neutralización del anticuerpo) en un ensayo positivamente se puede influenciar por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes, y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Zemaira® con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede llevar a errores.

#### Experiencia Post-comercialización:

Debido a que el reporte post-comercialización de las reacciones adversas es voluntario y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de esas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

La Tabla 3 enlista las ARs que se han identificado durante el uso posterior a la comercialización de Zemaira®. Esta lista no incluye las reacciones ya reportadas anteriormente en los estudios clínicos con Zemaira®.

Tabla 3: ARs Reportadas Durante el Uso Post-comercialización de Zemaira®	
Sistema de Clasificación de Órganos	Término Preferido / Síntomas
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Dolor en ganglio linfático
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos, reacciones en el sitio de perfusión, hinchazón facial, peri-orbital, del labio y de las extremidades
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, taquicardia, hipotensión, confusión, síncope, disminución del consumo de oxígeno, edema faríngeo.
Trastornos del sistema nervioso	Hipostesia, parestesia
Trastornos de la piel	Hiperhidrosis, prurito, erupción incluyendo urticaria exfoliativa y generalizada
Trastornos vasculares	Bochornos

Interacciones: N.A.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada de Zemaira es de 60 mg/kg de peso corporal administrado una vez a la semana. No se han llevado a cabo estudios del rango de dosis utilizando los criterios principales de eficacia en Zemaira ni en ningún producto A1 – PI.

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
- Inserto ZM-001

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) para este producto en específico.

### 3.1.3.3. CHORIOMON®

Expediente : 20089395  
Radicado : 2015018586  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : Centro De Biomedicina Reproductiva Del Valle S.A –FECUNDAR  
Fabricante : IBSA Institut Biochimique S.A

Composición: Cada mL contiene gonadotropina corionica (HCG) 5000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: El Choriomon está indicado cuando hay que activar la función de las gónadas; su éxito terapéutico depende de la capacidad funcional de las gónadas: Los

casos de hipersecreción de gonadotropinas, que es un signo de insuficiencia gonadal primaria irreversible, no responden al Choriomon.

En mujeres:

Para la inducción de la ovulación después de un tratamiento con HMG (Gonadotropina Humana de la Menopausia, Menotropina) para la maduración del folículo o después de un tratamiento con FSH (Hormona Folículoestimulante Urofolitropina) en los siguientes casos de esterilidad funcional:

- Amenorrea primaria
- Amenorrea secundaria crónica
- Anovulación crónica

Además, el Choriomon está indicado para el tratamiento de esterilidad debida a acortamiento de la fase lútea del ciclo, puesto que provoca un retraso en el inicio del sangrado, prolonga la fase madura del cuerpo lúteo y por ende las condiciones más favorables para la anidación. En las pacientes que sufren de amenorrea crónica o anovulación crónica, se indica el tratamiento con HMG (FSH)/HCG únicamente cuando la prueba previa de progesterona ha arrojado un resultado negativo o cuando no se ha tenido éxito con tratamientos reiterados usando estimulantes de la ovulación como Clomifene, ClclofenII.

En niños y hombres:

Criptorquidia; hipogonadismo hipogonadotrópico, retraso de la pubertad. Es probable que el tratamiento de la criptorquidia con Choriomon sea únicamente en ausencia de lesiones testiculares congénitas primarias y si el canal inguinal está abierto. En caso de hipogonadismo hipogonadotrópico, el Choriomon se indica especialmente en casos de eunucoidismo hipogonadotrópico debido a deficiencia funcional del sistema diencefalo-hipofisial, en el cual el tejido testicular se queda en la etapa de desarrollo pre-adolescencia. La combinación con gonadotropina de la menopausia (HMG) también estimula la función tubaria de los testículos con la posibilidad de mejorar la fertilidad.

Contraindicaciones:

En mujeres:

- Esterilidad sin el logro de maduración normal del folículo (es decir, de origen tubario o cervical);
- Quistes en el ovario no relacionados con el síndrome de ovario poliquístico;
- Sangrado uterino de etiología desconocida;
- Hiperprolactinemia;

- Carcinoma de ovario, endometrio o seno.

En hombres:

- Infertilidad relacionada con hipogonadismo hipogonadotrópico;
- Tumores androgénicos como carcinoma de seno o próstata.

En ambos sexos:

Conocida hipersensibilidad a HCG o a otras gonadotropinas (HMG, FSH), hiperprolactinemia, tumor en la glándula pituitaria, endocrinopatía de tiroides o adrenal que no han recibido tratamiento.

Precauciones y Advertencias:

El tratamiento con hormonas gonadotrópicas sólo puede ser realizado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de fertilidad. El tratamiento sólo se debe iniciar cuando se hayan descartado las causas de la infertilidad (mecánicas, Inmunológicas o androgénicas).

En mujeres:

El Choriomon sólo se debe administrar después de la edad de madurez sexual, porque antes de la pubertad podría provocar un estímulo indeseado de los ovarios. Por otra parte, después de la menopausia, los ovarios ya no son sensibles a las gonadotropinas. Antes de iniciar el tratamiento con HMG (FSH)/HCG, la paciente debe pasar por un examen ginecológico y endocrinológico. Se debe evaluar la fertilidad de su compañero y se debe informar tanto a la paciente como a su compañero que el tratamiento conlleva el riesgo de hiperestimulación de los ovarios, así como el riesgo de embarazo múltiple o aborto espontáneo. El tratamiento debe llevarse a cabo en un hospital debidamente equipado. La hiperestimulación de los ovarios ocurre en 5-6% de las pacientes tratadas con hormonas gonadotrópicas, en su mayoría 7 a 10 días después de la administración de HCG. El riesgo de hiperestimulación es particularmente alto en pacientes con ovarios poliquísticos (anovulación hiperandrogénica crónica). La brecha terapéutica entre una dosis suficiente y la hiperestimulación es muy estrecha. Con el fin de reducir el riesgo de hiperestimulación, la paciente debe pasar un examen clínico y endocrinológico por lo menos cada dos días durante el curso del tratamiento y durante 2 semanas después de finalizar el tratamiento. El tratamiento con HMG (o FSH) se debe discontinuar de inmediato en los siguientes casos:

Si la concentración hormonal muestra una reacción excesiva de estrógeno (estradiol plasmático + m100% en 2-3 días y/o una tasa > 4 pmol/ml = >1100 pg/ml), en caso de presentarse síntomas clínicos o ultrasonográficos de hiperestimulación ovárica (diámetro de uno o varios folículos > 22 mm). Está estrictamente contraindicada la

inyección de HCG en tales tratamientos. La hiperestimulación ovárica se caracteriza por un aumento sustancial de la impregnación vascular que provoca una rápida acumulación de fluidos en la cavidad peritoneal, en el tórax y en el pericardio. En la mayoría de los casos, aparece 5 a 10 días después de administrar HCG. Existen tres grados de severidad: suave, moderado y severo. En caso de hiperestimulación suave (Grado I) acompañada por inflamación ligera de los ovarios (de un tamaño entre 5 y 7 cm), así como por secreción excesiva de esferoides y dolor abdominal, no es necesaria una terapia, pero se debe informar a la paciente y mantenerla bajo un control estricto. En caso de hiper-estimulación moderada (Grado II) acompañada de quistes en el ovario (tamaño de los ovarios entre 8 y 10 cm), así como de incomodidad abdominal, náusea y vómito, se recomienda un tratamiento sintomático y observación clínica. En caso de alta concentración sanguínea, también se indica una sustitución intravenosa de plasma. Una hiper-estimulación severa (Grado III, frecuencia <2%), caracterizada por quistes muy grandes en el ovario (tamaño de los ovarios > 12cm), así como ascitis, hidrotórax, relajación abdominal sustancial, dolor abdominal, disnea, retención de sales, concentración sanguínea, aumento de la viscosidad sanguínea y agregación de plaquetas, pueden poner en riesgo la vida de la paciente y requieren tratamiento en un hospital para estabilizar las funciones vitales y normalizar el volumen de plasma, la perfusión renal y el balance de electrolitos. Se pueden formar quistes en el ovario en pacientes que sufren de amenorrea debido al síndrome de Stein-Leventhal. Esto puede provocar dolor abdominal de distintas intensidades y requiere la interrupción del tratamiento. Los casos de embarazos múltiples ascienden al 20% de las pacientes tratadas con gonadotropinas. En la mayoría de los casos, la concepción múltiple produce gemelos. El riesgo de embarazos múltiples durante el proceso de procreación asistida médicamente está relacionado con el número de embriones oocitos reemplazados. La tasa de abortos espontáneos es más alta que la de embarazos normales, pero es comparable a la observada en mujeres con problemas de fertilidad. El riesgo de embarazos extrauterinos es más alto, especialmente en sujetos con patologías tubarias previas.

En hombres:

En pacientes que sufren del síndrome de Klinefelter, que está acompañado de un aumento en la excreción urinaria de gonadotropinas, el tratamiento con Choriomon resulta inefectivo. Durante el tratamiento del hipogonadismo y eunucoidismo hipogonadotrópico, especialmente en sujetos jóvenes, se debe realizar un examen clínico y endocrinológico para evitar el desarrollo excesivo de las gónadas. El tratamiento debe discontinuarse si aparecen síntomas de pubertad prematura. Para evitar una posible desensibilización de las células de Leydig después del tratamiento con HCG, se debe controlar el nivel de testosterona durante todo el tratamiento y se debe adoptar una posología que corresponda a ese nivel.

#### Reacciones adversas:

En muy pocos casos han ocurrido los siguientes efectos colaterales: dolor de cabeza, irritabilidad, cansancio, agitación, depresión y dolor en el sitio donde se aplicó la inyección. Se han observado reacciones alérgicas a la gonadotropina coriónica. Ocasionalmente, los tratamientos reiterativos con HCG pueden ocasionar la formación de anticuerpos y también pueden ser la razón para que falle la terapia. En los hombres, el efecto androgénico de dosis altas de Choriomon puede provocar edemas. En tales casos, pero especialmente en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca latente, hipertensión y migraña (como se informa en la anamnesis), asma o epilepsia, el Choriomon se debe administrar con precaución y sólo en dosis bajas. Todas las complicaciones graves que ocurren durante el tratamiento con gonadotropinas se deben generalmente a la hiperestimulación ovárica (en las mujeres) y son androgénicas (en los hombres). La tromboembolia arterial y periférica y las oclusiones cerebrovasculares (como embolia, infarto pulmonar, ictus cerebral) se han asociado con el tratamiento con HMG/HCG sólo en casos raros, tampoco relacionados con la hiperestimulación ovárica.

Interacciones: Hasta el momento no se han reportado interacciones con otros medicamentos.

#### Dosificación y grupo etario:

Administración: HP-HCG es administrada por medio de inyección intramuscular o de inyección subcutánea. Después de la adición del solvente (suministrado en la caja) a la sustancia liofilizada, la solución reconstituida debe ser inyectada inmediatamente.

#### Dosificación:

##### En el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: 500 – 1.000 Unidades 2-3 veces a la semana.
- Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica: 1.500 Unidades dos veces a la semana durante por lo menos 6 meses.
- Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente: usualmente, 3.000 Unidades a la semana en combinación con la preparación de HMG.

##### En la mujer:

- Esterilidad producto de la ausencia de madurez folicular o de ovulación: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG para inducir la ovulación, después del tratamiento con una preparación de HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas). Hasta 3 inyecciones repetidas de hasta 5.000 Unidades de hCG cada una, se pueden

administrar dentro de los siguientes 9 días para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.

- Concomitantemente con HMG, en la estimulación de superovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG 30-40 horas después de la última inyección de HMG. No se debe administrar Pregnyl si no se cumplen los siguientes criterios: Se recomienda que al menos 3 folículos mayores de 17 mm de diámetro estén presentes con 17 niveles de estradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 picogramos/mL). La recolección del ovocito se realiza 32-36 horas después de la inyección de HCG.
- Aborto habitual: Una vez confirmado el embarazo, inyecte 5.000 UI al día en tres días intermitentes. A partir del noveno día de la primera inyección, inyecte 2.000 UI dos veces a la semana hasta la 14 semana de embarazo.

Vía de administración: Intramuscular y Subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la caracterización molecular, fisicoquímica y biológica completa (incluyendo prueba de identidad biológica, evaluación de la pureza, validación de las metodologías utilizadas en el desarrollo del producto, entre otros) para este producto en específico.

### 3.1.3.3. AGRIPPAL® S1

Expediente : 7038  
Radicado : 2015018352  
Fecha : 2015/02/18  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l

Composición:

Una dosis (0,5 mL) contiene:

Antígenos de superficie de virus de la influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído a partir de las siguientes cepas:

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181)  
15 microgramos HA\*;

A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) (cepa análoga: A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88)

15 microgramos HA\*;

B/Phuket/3073/2013 (cepa análoga: B/Brisbane/9/2014 cepa natural) 15 microgramos HA

\*hemaglutinina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la influenza (FLU), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Agrippal S1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.

El uso de Agrippal S1 debe estar basado en recomendaciones oficiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los componentes que puedan estar presentes en trazas como los huevos, (ovoalbúminas, proteína de pollo), sulfato de neomicina, sulfato de kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), polisorbato 80 y sulfato de bario. Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda

Precauciones y Advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

En ningún caso Agrippal S1 deberá administrarse por vía intravascular.

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia (respuesta inmune disminuída) endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Reacciones adversas:

## Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos:

La seguridad de las vacunas anti influenza inactivadas trivalentes se evalúa en ensayos clínicos abiertos no controlados que se llevan a cabo como un requerimiento de la actualización anual, incluyendo al menos 50 adultos de edades comprendidas entre 18 y 60 años y al menos 50 ancianos de edad igual o superior a 61 años. La evaluación de la seguridad se realiza durante los 3 primeros días después de la vacunación.

Los efectos indeseables siguientes han sido observados durante los estudios clínicos con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo informes aislados.

### Alteraciones del sistema nervioso:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Cefalea\*

### Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Sudoración\*

### Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Mialgia (dolor muscular) y artralgia (dolor de las articulaciones)\*

### Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración:

Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Fiebre, malestar general, escalofríos, fatiga.

Reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis (moretones), induración (dureza)\*.

\*Estas reacciones habitualmente desaparecen tras 1-2 días sin necesidad de tratamiento.

### Reacciones adversas reportadas post-comercialización:

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia post-comercialización son, junto a las reacciones que también se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes:

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia (reducción en el número de plaquetas de la sangre; un número bajo de éstas puede resultar en exceso de hematomas o sangrado, algunos casos muy raros fueron severos con conteo plaquetario menos que 5.000 por mm<sup>3</sup>), linfadenopatía (hinchazón de los ganglios del cuello, la axila o la ingle).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacción similar a la celulitis en la zona de inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento en la zona de inyección que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana), hinchazón extendida de la extremidad, durante más de una semana, donde ha sido inyectada la vacuna.

Alteraciones del sistema inmune:

Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en choque (emergencia médica con falla del sistema circulatorio para mantener un flujo de sangre adecuado a los diferentes órganos), angioedema (inflamación más aparente en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, los labios, la lengua, la garganta o cualquier otra parte del cuerpo).

Alteraciones del sistema nervioso:

Neuralgia (dolor en la trayectoria del nervio), parestesia (percepción anormal del tacto, dolor, calor y frío), convulsiones febriles (pueden ser asociadas con fiebre), trastornos neurológicos como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré (desórdenes neurológicos que pueden resultar en rigidez del cuello, confusión, entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de una parte o todo el cuerpo).

Alteraciones vasculares:

Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en rash cutáneo) raramente asociada a compromiso renal transitorio.

Alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo:

Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito (rasquiña), urticaria o rash inespecífico.

Consulte al médico si aparezcan esos síntomas.

Es importante informar al médico si se observa algún efecto indeseable que no se describe en el instructivo

Interacciones:

Agrippal S1 puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.

Se han observado resultados falsos positivos posterior la vacunación antigripal en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA (prueba sanguínea). La técnica del Western Blot permite la identificación de los resultados falsos positivos del ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: A partir de los 6 meses de edad.

Dosificación:

Adultos: 0,5 ml.

- Niños a partir de 36 meses: Una dosis de 0,5 ml
- Niños entre 6 y 35 meses de edad: los datos clínicos son limitados. Se pueden utilizar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. Las dosis administrada debe cumplir con la recomendación nacional existente.

A los niños que no han sido previamente vacunados, se les deberá administrar una segunda dosis después de transcurrido un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños con menos de 6 meses: la seguridad y eficacia de Agrippal S1 en niños menores de 6 meses no ha sido establecida.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea profunda

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de Renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente se solicita la aprobación del inserto versión noviembre 2014 e información sucinta versión noviembre 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, 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 evaluación:

**Indicaciones:** Profilaxis de la influenza (FLU), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Agrippal S1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. El uso de Agrippal S1 debe estar basado en recomendaciones oficiales

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los componentes que puedan estar presentes en trazas como los huevos, (ovoalbúminas, proteína de pollo), sulfato de neomicina, sulfato de kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), polisorbato 80 y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda

#### **Precauciones y Advertencias:**

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

En ningún caso Agrippal S1 deberá administrarse por vía intravascular.

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia (respuesta inmune disminuída) endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

#### **Reacciones adversas:**

#### **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos:**

La seguridad de las vacunas anti influenza inactivadas trivalentes se evalúa en ensayos clínicos abiertos no controlados que se llevan a cabo como un requerimiento de la actualización anual, incluyendo al menos 50 adultos de edades comprendidas entre 18 y 60 años y al menos 50 ancianos de edad

igual o superior a 61 años. La evaluación de la seguridad se realiza durante los 3 primeros días después de la vacunación.

Los efectos indeseables siguientes han sido observados durante los estudios clínicos con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo informes aislados.

**Alteraciones del sistema nervioso:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):**

**Cefalea\***

**Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):**

**Sudoración\***

**Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):**

**Mialgia (dolor muscular) y artralgia (dolor de las articulaciones)\***

**Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración:**

**Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):**

**Fiebre, malestar general, escalofríos, fatiga.**

**Reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis (moretones), induración (dureza)\*.**

\*Estas reacciones habitualmente desaparecen tras 1-2 días sin necesidad de tratamiento.

**Reacciones adversas reportadas post-comercialización:**

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia post-comercialización son, junto a las reacciones que también se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes:

**Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:**

**Trombocitopenia (reducción en el número de plaquetas de la sangre; un número bajo de éstas puede resultar en exceso de hematomas o sangrado, algunos casos muy raros fueron severos con conteo plaquetario menos que  $5.000$  por  $mm^3$ ), linfadenopatía (hinchazón de los ganglios del cuello, la axila o la ingle).**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

**Reacción similar a la celulitis en la zona de inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento en la zona de inyección que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana), hinchazón extendida de la extremidad, durante más de una semana, donde ha sido inyectada la vacuna.**

**Alteraciones del sistema inmune:**

**Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en choque (emergencia médica con falla del sistema circulatorio para mantener un flujo de sangre adecuado a los diferentes órganos), angioedema (inflamación más aparente en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, los labios, la lengua, la garganta o cualquier otra parte del cuerpo).**

**Alteraciones del sistema nervioso:**

**Neuralgia (dolor en la trayectoria del nervio), parestesia (percepción anormal del tacto, dolor, calor y frío), convulsiones febriles (pueden ser asociadas con fiebre), trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré (desórdenes neurológicos que pueden resultar en rigidez del cuello, confusión, entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de una parte o todo el cuerpo).**

**Alteraciones vasculares:**

**Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en rash cutáneo) raramente asociada a compromiso renal transitorio.**

**Alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo:**

**Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito (rasquiña), urticaria o rash inespecífico.**

**Consulte al médico si aparezcan esos síntomas.**

**Es importante informar al médico si se observa algún efecto indeseable que no se describe en el instructivo**

**Interacciones:**

**Agrippal S1 puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.**

**Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores.**

Se han observado resultados falsos positivos posterior la vacunación antigripal en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA (prueba sanguínea). La técnica del Western Blot permite la identificación de los resultados falsos positivos del ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.

**Dosificación y grupo etario:**

**Grupo etario:** A partir de los 6 meses de edad.

**Dosificación:**

**Adultos:** 0,5 ml.

- Niños a partir de 36 meses: Una dosis de 0,5 ml
- Niños entre 6 y 35 meses de edad: los datos clínicos son limitados. Se pueden utilizar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. Las dosis administrada debe cumplir con la recomendación nacional existente.

A los niños que no han sido previamente vacunados, se les deberá administrar una segunda dosis después de transcurrido un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños con menos de 6 meses: la seguridad y eficacia de Agrippal S1 en niños menores de 6 meses no ha sido establecida.

**Vía de administración:** Intramuscular o subcutánea profunda

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión noviembre 2014 y la información sucinta versión noviembre 2014, para el producto de la referencia.

### 3.1.3.4. GENOTROPIN 12mg (36 U.I.) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19972058  
Radicado : 2014158478  
Fecha : 2014/12/01  
Fecha CR : 2015/02/20

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Pfizer S.A.S.

Composición: Polvo Liofilizado para reconstituir a 1 mL que contiene somatropina 36 U.I. 12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (cath-up) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones: Genotropin no debe usarse cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con genotropin. Genotropin no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando las epífisis están cerradas. No deben tratarse con genotropin a los pacientes con una enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones de una cirugía a corazón abierto, o abdominal, traumatismos múltiples por accidentes, ni a pacientes con insuficiencias respiratorias agudas. Dos ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de hormona de crecimiento (n=522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41,9% contra 19,3%) entre los pacientes tratados con somatropina (dosis de 5,3 a 8 mg/día), comparado con los que recibían placebo. Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de prader willi, con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición de filtro en el proceso de fabricación del producto biológico

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

### 3.1.3.5. GENOTROPIN 5,3 mg (16 U.I.) POLVO PARA INYECCION

Expediente : 228038  
Radicado : 2014158474  
Fecha : 2014/12/01  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada mL contiene somatropina 5.3 mg 16 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica, terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (cath-up) de talla a los 2 años de edad.

La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de prader willi.

Contraindicaciones: No debe ser usado cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con genotropin. Genotropin no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con genotropin a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, al trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre modificación de adición de filtro en el proceso de fabricación del producto biológico

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

### 3.1.3.6. LEVEMIR SOLUC INYECT

Expediente : 19972118  
Radicado : 2014140572  
Fecha : 2014/02/09  
Fecha CR : 2015/02/16  
Titular : Novo Nordisk Colombia S.A.S.  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada mL contiene insulina detemir 100 U. 2400 nmol 14,2 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad mayor a 2 años.

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de la modificación de cambio de fabricante del producto terminado para el producto de la referencia

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

### 3.1.3.7. LEVEMIR SOLUC INYECT

Expediente : 19972118  
Radicado : 2014140580  
Fecha : 2014/02/09  
Fecha CR : 2015/02/16  
Titular : Novo Nordisk Colombia S.A.S.  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada mL contiene insulina detemir 100 U. 2400 NMOL 14,2mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad mayor a 2 años.

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de la modificación de cambio de fabricante del producto terminado para el producto de la referencia.

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

### 3.1.3.8. LEVEMIR SOLUC INYECT

Expediente : 19972118  
Radicado : 2014140576  
Fecha : 2014/02/09  
Fecha CR : 2015/02/16  
Titular : Novo Nordisk Colombia S.A.S.  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada mL contiene insulina detemir 100 U. 2400 NMOL 14,2 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad mayor a 2 años.

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de la modificación de cambio de fabricante del producto terminado para el producto de la referencia

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

### 3.1.3.9. NOVOLIN® R INSULINA

Expediente : 38292

Radicado : 2014141673

Fecha CR : 2015/02/16

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

Titular : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene insulina humana monocomponente (insulina humana biosintética ADN recombinante) 3.5 mg 100IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipoglicemia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar y si es el caso, aprobar la adición del fabricante adicional para producto terminado Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orleans Chantres, Francia el cual realizará todas las actividades relacionadas con la fabricación y acondicionamiento del producto terminado

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

### 3.1.3.10. NOVOMIX 30

Expediente : 19945476  
Radicado : 2014141678  
Fecha : 2014/10/30  
Fecha CR : 2015/02/16  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 100 U de insulina asparto

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Tratamiento de Pacientes con Diabetes Mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Hipoglucemia. Embarazo y lactancia

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar y si es el caso, aprobar la adición del fabricante adicional para producto terminado Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orleans Chantres, Francia el cual realizará todas las actividades relacionadas con la fabricación y acondicionamiento del producto terminado

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

### 3.1.3.11. NOVOLIN 70/30 INSULINA

Expediente : 51313  
Radicado : 2014141671  
Fecha : 2014/10/30  
Fecha CR : 2015/02/16  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene Insulina Humana (ADN Recombinante) (de la fracción soluble) 30,00000 IU, Insulina Humana (ADN Recombinante) (Cristales de insulina Isofana) 70IU

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiante en el control clínico de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Novolin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Novolin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Advertencias: a cualquier cambio de una insulina por parte debe realizarse con cautela y solo bajo instrucciones del médico

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

1. Adición del fabricante adicional para producto terminado Novo Nordisk Producción SAS, 45 Avenue d'Orleans Chantres, Francia el cual realizará todas las actividades relacionadas con la fabricación y acondicionamiento del producto terminado
2. Adición del tamaño de lote de 1200 L para el producto terminado en el nuevo fabricante

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

### 3.1.3.12. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
Radicado : 2014155006  
Fecha : 2014/11/25  
Fecha CR : 2015/02/16  
Titular : Alexion Pharma Colombia SAS  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

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

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (Eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).  
Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No inicie el tratamiento con Soliris:

En pacientes con HPN:

- con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.

- que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la siguiente modificación al Registro Sanitario del producto de la referencia:

1. Aprobación de LONZA BIOLOGICS TUAS PTE LIMITED, con domicilio en 35 Tuas South Avenue 6, Singapoure como fabricante alterno del principio activo del producto
2. Aprobación de la actualización de especificaciones de calidad de materias primas para la fabricación del principio activo
3. Eliminación de Alexión Pharma International Sarl (APIS) como sitio adicional de liberación de lote de producto terminado en la cadena de suministro del mismo.

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

### 3.1.3.13. ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA 125 mg/mL

Expediente : 20041743  
Radicado : 2014151951  
Fecha : 2014/11/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Fabricante : Bristol Myers Squibb Holding Pharma LTD  
Titular : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 125 mg de abatacept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Artritis reumatoidea (AR) temprana del adulto: Orencia<sup>®</sup> está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia<sup>®</sup> puede usarse en combinación con MTX. Artritis reumatoidea del adulto Orencia<sup>®</sup> está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia<sup>®</sup> puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia o alguno de sus componentes. No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF. (Antagonistas del factor de necrosis tumoral)

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto en lo referente a las modificaciones solicitadas por el usuario:

1. Adición de fabricante del principio activo
2. Actualización de las especificaciones de principio activo en el sentido de aceptar el cambio del método de identificación de electroforesis capilar por el método de mapa peptídico, adición de nuevas especificaciones y cambios menores en el desarrollo de los métodos actualmente aprobados.
3. Calificación de los nuevos lotes del banco celular de trabajo.

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

### 3.1.3.14. FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 500 UI FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO 250 UI/UI

Expediente : 20009693/20009694

Radicado : 2014148033/2014148037  
 Fecha : 2014/11/12  
 Fecha CR : 2015/02/16  
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
 Titular : CSL Limited

Composición: Cada frasco vial contiene factor VIII de 250 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII). Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.

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

Se solicita amablemente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, evaluar el cambio en los valores nominales del factor de Von willebrand y de las especificaciones de análisis para los productos terminados Factor VIII de coagulación humano 500 UI/vial y factor VIII de coagulación humano 250 UI/vial, de la siguiente manera:

	FVIII Presentación UI/vial	Especificación de factor de Von willebrand UI/vial			Relación nominal de FVW:Rco a FVIII
		Limite inferior	Limite superior	Valor nominal	
Actual	500 UI	600	1400	1000	2.0
Propuesta	500 UI	720	1680	1200	2.4

	FVIII Presentación UI/vial	Especificación de factor de Von willebrand UI/vial			Relación nominal de FVW:Rco a FVIII
		Limite inferior	Limite superior	Valor nominal	
Actual	250 UI	300	700	500	2.0
Propuesta	250 UI	360	840	600	2.4

Lo anterior se solicita por que el proceso de obtención del crioprecipitado constituye los pasos 1 y 2 del proceso de fabricación de Factor VIII, este procedimiento se lleva a cabo en dos sitios diferentes a saber Suiza y Australia; para el caso particular de nuestro producto, estos pasos se llevan a cabo en CSL Behring AG Berna Suiza. De acuerdo con los seguimientos y análisis que se le hacen al producto CSL encontró diferencia entre el crioprecipitado procesado en Suiza y el de Australia; esta diferencia esencialmente impacta el rendimiento de la sustancia activa, principalmente por que el Factor VIII es más lábil que el factor de Von willebrand en las etapas iniciales del proceso. La causa de un contenido alto de factor de Von willebrand ha sido atribuída al uso de temperaturas más altas en Berna, en las etapas de descongelamiento del plasma, lo cual causa una perdida ligeramente más grande de Factor VIII en relación con el factor de Von willebrand, que la que se da en el plasma procesado en Australia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en los valores nominales del factor de Von willebrand y de las especificaciones de análisis para los productos terminados Factor VIII de coagulación humano 500 UI/vial y factor VIII de coagulación humano 250 UI/vial, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

### 3.1.3.15. PERGOVERIS® 150 UI/75 UI

Expediente : 20013332  
Radicado : 2014145884  
Fecha : 2014/11/10  
Fecha CR : 2015/02/18  
Titular : Merck S.A.  
Fabricante : Merck Serono S.A  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene:

hormona folículo estimulante humana recombinante- folitropina alfa ( R-HFSH) 11 µg adicionan un exceso equivalente a 12 µg 150 U.I, hormona luteinizante humana

recombinante - lutropina alfa ( R-HLH) 3 µg adicionan un exceso equivalente a 3.7 µg 75 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: En mujeres con déficit de LH y FSH para la estimulación del desarrollo folicular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, folitropina alfa y lutropina alfa, o algunos de los excipientes. Tumores del hipotálamo o de la hipófisis. Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a poliquistosis ovárica. Hemorragias ginecológicas de origen desconocido. Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Pergoveris no debe utilizarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz, en casos tales como: fallo ovárico primario. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Mioma uterino incompatible con el embarazo.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de tercer nivel el producto en mención que consiste en: 1) Cambio menor en el procedimiento Analítico Focusing Isoeléctrico (IEF) para la sustancia activa Lutropina alfa-(r-hLH). 2) Cambio menor en el procedimiento Analítico Focusing Isoeléctrico (IEF) para la sustancia activa Folitropina alfa (r-hFSH). 3) Cambio menor en el proceso de fabricación. 4) Cambio menor en el procedimiento Analítico para las cuantificaciones de subunidades disociadas por SDS-PAGE en el producto terminado y en la sustancia activa folitropina alfa (r-hFSH). 5) Cambio en el tamaño de la muestra para el test de mapeo de glicanos en la sustancia activa Folitropina alfa (r-hFSH).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio en los valores nominales del factor de Von willebrand y de las especificaciones de análisis para los productos terminados Factor VIII de coagulación humano 500 UI/vial y factor VIII de coagulación humano 250 UI/vial, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

### 3.1.3.16. WILFACTIN® 100 UI/mL

Expediente : 20083797

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)



Radicado : 2014134344  
Fecha : 2014/10/17  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de solución reconstituida contiene factor humano Von Willebrand 100 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Presentaciones comerciales:

Wilfactin 500 UI/5mL

Wilfactin 2000UI/20mL

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

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A.

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

Precauciones y Advertencias:

En los pacientes con hemorragia, se recomienda co administrar el FVIII con una baja dosis de Factor VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de

manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF: RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desordenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de Wilfactin contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de Wilfactin contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de Wilfactin contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas: Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, nauseas agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo o vómitos) no se observan de forma

frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)  
Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia.

En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detecto inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embolicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de efectos 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 a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Interacciones:

Hasta la fecha no se conocen interacciones del Wilfactin con otros medicamentos.

Dosificación y grupo etario:

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

Dosis:

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF: RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF: RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII: C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII: C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir

inmediatamente el FVII: C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, está por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII: C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII: C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

#### Primera inyección:

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg Wilfactin para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII: C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII: C inmediatamente antes de la cirugía o lo más pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de Wilfactin puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de Wilfactin y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con Wilfactin. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII: C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

#### Inyecciones posteriores:

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo Wilfactin a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varios días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF: RCo y FVIII: C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

#### Profilaxis:

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

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
- Prospecto informativo para el paciente versión Junio 2013

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulto el estudio para es ésta sesión.**

### 3.1.3.17. ABCERTIN®

Expediente : 20078260  
Radicado : 2014070171/2014155669  
Fecha : 2014/11/26  
Interesado : Tecnofarma S.A.  
Fabricante : Korea Vaccine Co.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 212 UI de imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro.
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.

Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento

Precauciones:

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin®, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

#### Advertencias:

##### Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

##### Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones

conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

A través de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ )) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A

partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Dosificación y Grupo Etario:

Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

Vía de Administración: 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. 2014010682 generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.5., en el sentido de allegar justificación del número de pacientes en el estudio clínico presentado, información que complementa el proceso de producción, certificación de que el producto que se va a comercializar en Colombia es el mismo con el cual se realizaron los estudios clínicos presentados, información de los países en los cuales se está comercializando el producto y reporte de seguridad sobre el uso del producto en los países anteriormente citados, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación del inserto allegado bajo el radicado de la referencia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada como respuesta al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.1.5. y teniendo en cuenta que no se tienen datos pos comercialización, hay un estudio fase IV (ISU-ABC-P001) que se encuentra en curso y el número de pacientes incluidos en el estudio clínico dada la naturaleza huérfana de la enfermedad de Gaucher tipo 1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es posible hacer un análisis de la relación riesgo-beneficio adecuada para el producto. Teniendo en cuenta lo anterior se recomienda negar el producto de la referencia en las indicaciones propuestas

### 3.1.3.18. CIMAHER

Expediente : 20086153  
Radicado : 2014157585  
Fecha : 2014/11/28  
Interesado : Laboratorios Delta S.A.  
Fabricante : Cimab S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Bulbo por 10 mL de cimaher 5 mg/mL; caja x 4 bulbos c/u por 10 mL de cimaher 5 mg/mL

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas. En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).

Contraindicaciones y advertencias: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con anticuerpos murinos. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración consisten en reacciones leves o moderadas del tipo de temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómito, anemia, hipotensión o hipertensión arterial. Otras reacciones menos frecuentes que se pudieran presentar consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal.

Interacciones: Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad anti tumoral cuando se usan otros inhibidores del EGFR en combinación con quimioterapia.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada es 200 o 400 mg administrado 1 vez a la semana durante 6 semanas concomitantemente con radioterapia y/o quimioterapia. Posteriormente se administrara una dosis de 200 mg o 400 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión 02 noviembre 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos un análisis de la información postcomercialización para evaluar si el balance riesgo-beneficio del producto continua siendo favorable.

### 3.1.3.19. ROTARIX® VACUNA

Expediente : 19951123

Radicado : 2015004980  
Fecha : 2015/01/21  
Interesado : GlaxoSmithKline colombia S.A  
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

#### Composición:

Después de la reconstitución, 1 dosis (1 ml) contiene:  
Rotavirus vivos atenuados humanos, cepa RIX4414 no menos de  $10^{6.0}$  DICC<sub>50</sub>

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir

Indicaciones: Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

#### Contraindicaciones:

Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.  
Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.  
Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.  
Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

#### Precauciones y Advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los estudios de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal después de la vacunación, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la primera dosis y, en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados de que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos, o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Reacciones adversas:

### Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes  $\geq 1/10$

Comunes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco comunes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$

Muy raras  $< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix®.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix® a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de Rotarix® (incluyendo la formulación liofilizada como líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix® sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix® y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix® con las vacunas pediátricas de rutina, se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

### Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

### Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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)



Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix® en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

#### Seguridad en lactantes prematuros:

En un estudio clínico, se administró Rotarix® o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix® en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix® y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Interacciones:

Rotarix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron alterados.

La administración concomitante de Rotarix® y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos

cuatro semanas. El esquema de vacunación deberá completarse a la edad de 24 semanas.

Rotarix® podrá administrarse a lactantes prematuros con la misma posología.

En estudios clínicos, se observó de forma ocasional, que el paciente escupía o regurgitaba la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda de forma enérgica, que los lactantes que reciban una primera dosis de Rotarix® terminen el esquema de 2 dosis con Rotarix®.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del producto de la referencia para continuar con la Renovación del Registro Sanitario. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto versión GDS015/IPI13 (20/08/2013) e información para prescribir versión GDS015/IPI13 (20/08/2013) para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

**Indicaciones:** Rotarix® está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4, G9)

**Contraindicaciones:**

**Rotarix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier componente de la vacuna.**

**Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.**

**Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.**

## Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

### Precauciones y Advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix® debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix® en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix® puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix® al compararse con placebo.

Sin embargo, los estudios de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal después de la vacunación, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la primera dosis y, en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix® afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados de que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

La administración de Rotarix® a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor

del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix® deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos, o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix® podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix® no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix® no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

#### Reacciones adversas:

#### Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes  $\geq 1/10$

Comunes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$

Poco comunes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$

Muy raras  $< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix®.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix® a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de Rotarix® (incluyendo la formulación liofilizada como líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix<sup>®</sup> sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix<sup>®</sup> y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix<sup>®</sup> con las vacunas pediátricas de rutina, se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

#### Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

#### Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix<sup>®</sup> en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

#### Seguridad en lactantes prematuros:

En un estudio clínico, se administró Rotarix<sup>®</sup> o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix<sup>®</sup> en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix<sup>®</sup> y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Interacciones:

Rotarix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron alterados.

La administración concomitante de Rotarix® y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología:**

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos cuatro semanas. El esquema de vacunación deberá completarse a la edad de 24 semanas.

Rotarix® podrá administrarse a lactantes prematuros con la misma posología. En estudios clínicos, se observó de forma ocasional, que el paciente escupía o regurgitaba la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda de forma enérgica, que los lactantes que reciban una primera dosis de Rotarix® terminen el esquema de 2 dosis con Rotarix®.

**Vía de administración: Oral**

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión GDS015/IP113 (20/08/2013) y la Información para prescribir versión GDS015/IP113 (20/08/2013), para el producto de la referencia.**

### **3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**

#### **3.1.4.1. DICIGEL REFLUX**

Expediente : 20088433  
Radicado : 2015007862  
Fecha : 2015/01/28  
Interesado : Galeno Química S.A.  
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada 100 mL de suspensión oral contienen alginato de sodio 5 g + bicarbonato de sodio 2,67 g + magaldrato 8 g + simeticona 1,2 g

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

- Antiácido/Antirreflujo: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal, siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico.
- Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico. No administrar este medicamento si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones y advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños. Adminístrese bajo cuidado especial en pacientes con afecciones renales o cardiovasculares o en aquellos pacientes sometidos a dietas bajas o restringidas de sal.

Reacciones adversas: En ocasiones muy raras se han presentado reacciones adversas de tipo alérgico tales como urticaria o broncoespasmo, y reacciones anafilácticas o anafilactoides. Igualmente, con el uso crónico o de altas dosis de antiácidos se pueden presentar trastornos del metabolismo y de la nutrición como alcalosis y síndrome leche-álcali.

Interacciones: Puede interferir con la absorción de varios medicamentos por lo que se debe dejar un intervalo de dos horas entre la toma de este medicamento y la de otros medicamentos, especialmente antihistamínicos H2, algunos antibióticos (tetraciclinas, y quinolonas), glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina), fluoruros, fosfatos, sales de hierro, ketoconazol, neurolépticos, tiroxina, penicilamina, beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, propanolol), glucocorticoides, cloroquina y difosfonatos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos y Niños mayores de 12 años: Tomar 10 a 20 mL (1 a 2 cucharadas) después de cada comida y al acostarse.
- Niños de 6 a 12 años: Tomar 5 a 10 mL (1 a 2 cucharaditas) después de cada comida y al acostarse.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación 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 este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.

**3.1.4.2. ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA, DEXTROMETORFANO Y CLORFENIRAMINA**

Expediente : 20078269  
Radicado : 2014070247  
Fecha : 2015/02/03  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.  
Fabricante : GlaxoSmithKline Argentina

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina Clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano + 2mg de Maleato de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Usos: Indicado para: el alivio temporal de los síntomas del resfriado y la gripa como el dolor de cabeza, dolor de garganta, flujo nasal o congestión nasal, tos seca, dolor de cuerpo y fiebre.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina o los componentes del producto.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca.
- Que estén tomando medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o tras dos semanas de completar un tratamiento con un medicamento IMAO, usualmente empleados para el tratamiento de la depresión.
- Que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina.
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma).

Precauciones y advertencias:

- Debido al contenido de acetaminofén, dextrometorfano y clorfeniramina del producto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que tengan insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, aumento de la presión intraocular incluido el glaucoma, feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.

- En algunos pacientes, las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden causar somnolencia, mareos, visión borrosa e incapacidad psicomotora que pueden afectar seriamente la capacidad para conducir y operar maquinaria.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol.
- El uso simultáneo con medicamentos sedantes, como ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por consiguiente, se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto simultáneamente con estas medicinas.
- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Use este producto con precaución en pacientes que toman beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Se debe evitar el uso concomitante de otras medicinas para la tos y el resfriado.
- Se debe buscar la opinión de un médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, se debe consultar a un médico.
- Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario: Para administración oral

Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.

Si los síntomas persisten, consulte al médico.

No exceda la dosis declarada.

Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.

No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofén/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina / 4mg maleato de clorfeniramina) cada 4 a 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación : 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina / 16 mg de maleato de clorfeniramina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

- Interacciones: El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de productos que contengan acetaminofén presentándose un riesgo mayor de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoamina oxidasa.
- Una interacción hipertensiva ocurre entre las aminas simpaticomiméticas, como la fenilefrina, y los inhibidores de la monoamina oxidasa
- Los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la amitriptilina) o las aminas simpaticomiméticas pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos beta bloqueadores y antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpaciones irregulares o un ataque cardiaco.
- Se pueden aumentar los niveles de dextrometorfano con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.
- El uso simultáneo de clorfeniramina con hipnóticos o ansiolíticos puede potenciar la somnolencia. El consumo simultáneo de alcohol puede tener un efecto similar.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a la toxicidad por fenitoína.
- El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos en el sistema nervioso central de ambas sustancias.

Efectos Adversos: La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de los efectos no deseados; muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), muy raro ( $<1/10000$ ), desconocido (no se puede estimar a partir de la información disponible).

### Acetaminofén:

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas, y por frecuencia.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson	Muy rara
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática	Muy rara

### Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. Se mencionan a continuación los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina luego de su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) o muy rara ( $< 1/10,000$ ).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica).
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado (vea las Advertencias y precauciones)
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

### Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  pacientes) Se mencionan a continuación las reacciones adversas por la grupo de órganos y sistemas según el MedDRA

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en  $< 1/10000$  pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS (vea las Contraindicaciones, advertencia e interacciones).

### Clorfeniramina

Las reacciones adversas que se han observado en los estudios clínicos históricos y que son considerados comunes o muy comunes se mencionan a continuación por grupo de

órganos y sistemas según el MedDRA La frecuencia de otras reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización no se conoce.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas, angioedema, anafilácticas	Desconocido
Trastornos metabólicos y de nutrición:	Anorexia	Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Confusión*, excitación*, irritabilidad*, pesadillas*	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia	Muy comunes
	Alteración en la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza	Común
Trastornos oculares	Visión borrosa	Común
Trastornos vasculares	Hipotensión	Desconocido
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Engrosamiento de las secreciones bronquiales.	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca	Común
	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia	Desconocido
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Dermatitis exfoliativa, sarpullido, urticaria, fotosensibilidad	Desconocido
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, debilidad muscular	Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Desconocido
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Fatiga	Común
	Opresión en el pecho	Desconocido

\* Los niños y adultos mayores son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010683, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de la información para prescribir versión 01 (Enero de 2015) GDS V3 ajustada a lo conceptuado mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.6., en lo referente a indicación y contraindicaciones
- Aprobación de la información para incluir en textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Enero de 2015) GDS V3 ajustada a lo conceptuado mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.6., en lo referente a indicación y contraindicaciones

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

**Composición:** Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofén + 5mg de Fenilefrina Clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano + 2mg de Maleato de Clorfeniramina

**Forma farmacéutica:** Cápsula Blanda de Gelatina

**Indicaciones:** Tratamiento sintomático del resfriado común

**Contraindicaciones:** Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina o los componentes del producto.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca.
- Que estén tomando medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o tras dos semanas de completar un tratamiento con un medicamento IMAO, usualmente empleados para el tratamiento de la depresión.
- Que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina.

- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma).
- Con insuficiencia hepática.

#### Precauciones y advertencias:

- Debido al contenido de acetaminofén, dextrometorfano y clorfeniramina del producto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos que tengan insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, aumento de la presión intraocular incluido el glaucoma, feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.
- En algunos pacientes, las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden causar somnolencia, mareos, visión borrosa e incapacidad psicomotora que pueden afectar seriamente la capacidad para conducir y operar maquinaria.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol.
- El uso simultáneo con medicamentos sedantes, como ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por consiguiente, se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto simultáneamente con estas medicinas.
- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Use este producto con precaución en pacientes que toman beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Se debe evitar el uso concomitante de otras medicinas para la tos y el resfriado.

- Se debe buscar la opinión de un médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, se debe consultar a un médico.
- Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### Dosificación y Grupo Etario: Para administración oral

Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.

Si los síntomas persisten, consulte al médico.

No exceda la dosis declarada.

Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.

No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Una cápsula (325 mg, acetaminofén/ 10 mg dextrometorfano / 5 mg fenilefrina / 2 mg maleato de clorfeniramina) cada 4 a 6 horas según sea necesario, tomada con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación : 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina / 16 mg de maleato de clorfeniramina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

- **Interacciones:** El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de productos que contengan acetaminofén presentándose un riesgo mayor de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoamina oxidasa.

- Una interacción hipertensiva ocurre entre las aminas simpaticomiméticas, como la fenilefrina, y los inhibidores de la monoamina oxidasa
- Los antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la amitriptilina) o las aminas simpaticomiméticas pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos beta bloqueadores y antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardiaco.
- Se pueden aumentar los niveles de dextrometorfano con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.
- El uso simultáneo de clorfeniramina con hipnóticos o ansiolíticos puede potenciar la somnolencia. El consumo simultáneo de alcohol puede tener un efecto similar.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a la toxicidad por fenitoína.
- El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos en el sistema nervioso central de ambas sustancias.

**Efectos Adversos:** La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de los efectos no deseados; muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100, <1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000, <1/1000$ ), muy raro ( $<1/10000$ ), desconocido (no se puede estimar a partir de la información disponible).

**Acetaminofén:**

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas, y por frecuencia.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea	Muy rara

	como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática	Muy rara

### Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. Se mencionan a continuación los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

<b>Sistema del cuerpo</b>	<b>Efecto no deseado</b>
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina luego de su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) o muy rara ( $< 1/10,000$ ).

<b>Sistema del cuerpo</b>	<b>Efecto no deseado</b>
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica).
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado (vea las Advertencias y precauciones)
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

### Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  pacientes) Se mencionan a continuación las reacciones adversas por la grupo de órganos y sistemas según el MedDRA

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en  $< 1/10000$  pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS (vea las Contraindicaciones, advertencia e interacciones).

### Clorfeniramina

Las reacciones adversas que se han observado en los estudios clínicos históricos y que son considerados comunes o muy comunes se mencionan a continuación por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA La frecuencia de otras reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización no se conoce.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas, angioedema, reacciones anafilácticas	Desconocido
Trastornos metabólicos y de nutrición:	Anorexia	Desconocido

Trastornos psiquiátricos	Confusión*, excitación*, irritabilidad*, pesadillas*	Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia	Muy comunes
	Alteración en la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza	Común
Trastornos oculares	Visión borrosa	Común
Trastornos vasculares	Hipotensión	Desconocido
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Engrosamiento de las secreciones bronquiales.	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca	Común
	Vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia	Desconocido
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Dermatitis exfoliativa, sarpullido, urticaria, fotosensibilidad	Desconocido
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, debilidad muscular	Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria	Desconocido
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Fatiga	Común
	Opresión en el pecho	Desconocido

\* Los niños y adultos mayores son más susceptibles a los efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

**Condición de venta: Venta Libre**

**Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la dosificación conceptualizada.

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

**3.1.4.3. BROMURO DE PINAVERIO 100 mg + SIMETICONA EQUIVALENTE A 300 mg DE SIMETICONA + ACEITE ESENCIAL DE MENTA PIPERITA 50 mg.**

Expediente : 20089466  
Radicado : 2015019627  
Fecha : 2015/02/20  
Interesado : Galeno Química S.A.  
Fabricante : Laboratorios la Santé S.A.

**Composición:**

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene simeticona equivalente a 300 mg de simeticona, aceite esencial de menta piperita 50 mg, cápsula dura con Bromuro de pinaverio 100 mg (en polvo)

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido conteniendo cápsula dura con polvo

Indicaciones: Antiespasmódico - Antiflatulento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto no se recomienda el uso en pediatría.

Reacciones adversas: Distensión o malestar abdominal, náusea, diarrea o constipación, epigastralgia. Reacciones anafilácticas, angioedema, cefalea.

Interacciones: No han sido descritas interacciones con estos principios activos.

Dosificación y grupo etario: Adultos mayores de 18 años: Una cápsula dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control pueden requerir incremento de dosis hasta de una cápsula tres veces al día.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la adición del aceite esencial de menta piperita a la asociación aprobada en la Norma Farmacológica 8.1.5.0.N30 (Pinaverio bromuro + dimeticona como simeticona), por cuanto este principio activo no aportaría nada adicional a la indicación propuesta de Antiespasmódico – Antiflatulento.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información que demuestre que el producto posee una liberación inmediata de los principios activos, ya que de no ser así se deben presentar los estudios pertinentes.

#### 3.1.4.4. ACETAMINOFÉN, FENILEFRINA Y DEXTROMETORFANO CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20078272  
Radicado : 2014070260 / 2014167189  
Fecha : 16/12/2014  
Interesado : GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Fabricante : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene 325mg de Acetaminofen + 5mg de Fenilefrina clorhidrato + 10mg de Hidrobromuro de Dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con antecedentes de hipersensibilidad al paracetamol, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto;
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas

- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

Precauciones y advertencias: Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar este producto en pacientes con:

- Insuficiencia hepática o renal; una enfermedad del hígado subyacente aumenta el riesgo hepático con el paracetamol.
- Tos crónica o persistente, como ocurre con el asma o el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas;
- Hipertensión;
- Enfermedad cardiovascular;
- Diabetes;
- Hipertiroidismo;
- Glaucoma de ángulo cerrado;
- Feocromocitoma;
- Agrandamiento de la glándula próstata;
- Enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud).
- Úsarlo con precaución en pacientes que toman los siguientes medicamentos:
- Betabloqueadores y otros antihipertensivos
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No usar en pacientes que toman otros simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito y psicoestimulantes de tipo anfetamina)

Evitar el uso concomitante de otros medicamentos para la tos y el resfriado.

Evitar el consumo concomitante de alcohol

Consultar el médico si los síntomas persisten por más de 7 días, o están acompañados de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

Dosificación y Grupo Etario:

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.

- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:

- Dos cápsulas (650 mg, acetaminofen/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomadas con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad

Vía de administración: Oral

Interacciones: A continuación se mencionan las interacciones potenciales y clínicamente significativas con otros medicamentos. Se debe buscar la opinión de un médico antes de tomar acetaminofén, dextrometorfano, fenilefrina en combinación con los siguientes medicamentos:

Inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)	Pueden ocurrir reacciones severas como hipertensión o síndrome de la serotonina al tomar este producto simultáneamente, o dentro de las dos semanas después de la toma de un IMAO.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO	El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO puede resultar en el síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la amitriptilina)	Pueden aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
Aminas simpaticomiméticas	El uso concomitante de fenilefrina con otras aminas simpaticomiméticas puede aumentar el riesgo de que se presenten efectos secundarios cardiovasculares.
Beta bloqueadores y otros antihipertensivos (como debrisoquina, guanetidina, reserpina, metildopa entre otros)	La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y los medicamentos antihipertensivos. El riesgo de hipertensión y de otros efectos secundarios cardiovasculares puede aumentar.
Digoxina y glucósidos cardiacos	El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardíaco.
Warfarina y otras cumarinas	El efecto anticoagulante de la warfarina y de otras cumarinas puede aumentar con el uso diario regular y prolongado de acetaminofén incrementando el riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
Alcohol	El uso concomitante de dextrometorfano y de alcohol puede aumentar los efectos antidepresivos de ambas sustancias sobre el sistema nerviosos central.
Inhibidores del citocromo P450 2D6	Los niveles de dextrometorfano pueden aumentar con el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6 como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, los antidepresivos como la fluoxetina y la paroxetina, u otros

	medicamentos que inhiban el citocromo P450 2D6 como el haloperidol y la tioridazina.
--	--

**Efectos Adversos:**

- Acetaminofén

Los eventos adversos tomados de los datos de ensayos clínicos históricos son poco frecuentes y de una exposición menor del paciente. Por lo tanto, los eventos reportados en la amplia experiencia de comercialización de una dosis terapéutica/rotulada y que son considerados atribuibles están tabulados a continuación por grupo de órganos y sistemas.

Ya que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en <1/10000 pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad cutánea como erupciones cutáneas, angioedema y el síndrome de Stevens Johnson entre otros.
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmos en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINE
Trastornos hepatobiliares	Disfunción hepática

- Dextrometorfano

En ensayos clínicos se han observado los siguientes eventos adversos que probablemente representen reacciones adversas poco comunes al dextrometorfano (por ejemplo, ocurrencia en  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  pacientes). A continuación se mencionan las reacciones adversas por grupo de órganos y sistemas según MedDRA.

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareo
Trastornos gastrointestinales	Trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, incomodidad abdominal

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de dextrometorfano luego de su comercialización. La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea muy rara (ocurrencia en  $< 1/10000$  pacientes).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo, sarpullido, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Se ha reportado el síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor e hipertensión) cuando se ha tomado dextrometorfano simultáneamente con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS.

- Fenilefrina

Los siguientes eventos adversos se han observado en ensayos clínicos y, por consiguiente, pueden representar los eventos adversos más comunes. A continuación se mencionan los eventos adversos por grupo de órganos y sistemas según el MedDRA:

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, insomnio
Trastornos cardíacos	Aumento de la presión arterial
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómito

A continuación se mencionan las reacciones adversas identificadas durante el uso de fenilefrina posterior a su comercialización (Sweetman, 2008). La frecuencia de estas reacciones no se conoce, pero probablemente sea rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) o muy rara ( $< 1/10000$ ).

Sistema del cuerpo	Efecto no deseado
Trastornos del sistema inmune	Reacciones alérgicas (por ejemplo sarpullido, urticaria, dermatitis alérgica)
Trastornos oculares	Midriasis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, más probable en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria. Es más probable que ocurra en pacientes con obstrucción en el tracto de salida de la vejiga como la hipertrofia prostática.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presente a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.4.8., en el sentido de incluir dentro de la información para prescribir la información fármaco dinámica para Dextrometorfano y Fenilefrina, así mismo el interesado aclara que no se hace corrección sobre la información para el consumidor, por cuanto esta no incluye datos referentes a farmacodinamia de los principios activos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 del 2014, numeral 3.1.4.8., en el sentido de especificar que la dosificación y las contraindicaciones para el producto de la referencia, deben quedar así:

**Contraindicaciones:**

- Con antecedentes de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano o los componentes del producto.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardiaca.
- Que estén tomando medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o tras dos semanas de completar un tratamiento con un medicamento IMAO, usualmente empleados para el tratamiento de la depresión.
- Que estén tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina.
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma).
- Con insuficiencia hepática.

**Dosificación y Grupo Etario:**

- Para administración oral
- Duración máxima de uso sin opinión médica: 7 días.
- Si los síntomas persisten, consulte al médico.
- No exceda la dosis declarada.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas.
- No debe usarse con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o medicinas para la tos y el resfriado.

**Adultos (incluidos los adultos mayores) y niños de 12 años o más:**

- Una cápsula (650 mg, acetaminofen/ 20 mg dextrometorfano / 10 mg fenilefrina) cada 6 horas según sea necesario, tomada con agua.
- Intervalo mínimo de dosificación: 4 horas
- Dosis diaria máxima: 8 cápsulas (2600 mg acetaminofén / 80 mg dextrometorfano / 40 mg fenilefrina) en 24 horas.

**Niños menores de 12 años: No debe administrarse a niños menores de 12 años de edad**

**Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto la dosificación no se ajusta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.**

### **3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**

#### **3.1.6.1. DOLEX CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA FORTE**

Expediente : 20078395  
Radicado : 2014071428/2015010772  
Fecha : 2015/02/03  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene Acetaminofén 500mg; Clorhidrato de Fenilefrina 5mg; Hidrobromuro de Dextrometorfano 15mg; Clorfeniramina Maleato 2mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Dolex® Contra los Síntomas de la Gripe Forte está indicado para el alivio temporal de los síntomas de la gripe (del resfriado común), tales como: dolor de cabeza, dolor de garganta, flujo y congestión nasal, tos seca, dolor de cuerpo, fiebre y dolor.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con un historial de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Que estén consumiendo otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

## Precauciones y advertencias

- Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellas personas con insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, presión intraocular aumentada (incluido el glaucoma), feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.
- En algunos pacientes las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor, lo cual puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol
- El uso simultáneo con medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por lo tanto, se debe buscar la recomendación de un médico antes de tomar este producto de forma simultánea con tales medicamentos
- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Utilice este producto con precaución en pacientes que están tomando beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)
- Consulte a su médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños

## Dosificación y Grupo Etario:

- Se administra por vía oral.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos y medicamentos para la tos y el resfrío.
- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
  - 1-2 Tabletas cada 6 horas.

- La dosis máxima diaria es de 8 tabletas distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico

Vía de Administración: Oral

- Interacciones: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO, puede resultar en síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoaminoxidasa.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina e inhibidores de la MAO puede producir crisis hipertensiva
- Los antidepresivos tricíclicos o las aminas simpaticomiméticas, pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que se puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardiaco.
- Los niveles de dextrometorfano en suero pueden aumentarse por el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6, como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, antidepresivos como la fluoxetina y paroxetina, u otros medicamentos que inhiben el citocromo P450 2D6, como el haloperidol y la tioridazina.
- La clorfeniramina puede tener un efecto aditivo si se usa con hipnóticos y ansiolíticos, pudiendo potenciar la somnolencia, similar al que produce el consumo concomitante de alcohol.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a toxicidad por fenitoína.

El uso concomitante de dextrometorfano y alcohol puede aumentar los efectos depresivos de ambas sustancias sobre el SNC

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

Fenilefrina: nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas, reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, dermatitis alérgica), midriasis, glaucoma de ángulo cerrado, es más probable que ocurra si el paciente tiene un diagnóstico de base de glaucoma de ángulo cerrado, taquicardia, palpitaciones, disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurran en aquellos con obstrucción del tracto urinario inferior, tales como hipertrofia prostática.

Dextrometorfano: somnolencia, mareo, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, malestar abdominal, reacciones alérgicas (como por ejemplo exantema, urticaria, angioedema), síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofrío, temblor e hipertensión). Estos han sido reportados por el uso simultáneo del dextrometorfano con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS

Clorfeniramina: Desconocido: reacciones alérgicas, angioedema, reacciones anafilácticas, anorexia, confusión\*, excitación\*, irritabilidad \* pesadillas\*, hipotensión, espesamiento de las secreciones bronquiales, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, dermatitis exfoliativa, exantema, urticaria, fotosensibilidad, espasmos musculares, debilidad muscular, retención urinaria, opresión en el pecho

Muy frecuentes: Sedación, somnolencia

Frecuentes: Alteración de la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas, sequedad de boca, fatiga.

\* Los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos neurológicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010685, generado por

concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.1.6.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de nueva concentración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario
- Aprobación de información para prescribir versión 01 (Mayo de 2014) GDS V1.0
- Aprobar información para incluir en los textos y/o etiquetas – información adicional para el consumidor versión 01 (Mayo de 2014) GDS V1.0
- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de condición de venta: Venta sin fórmula médica.

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

**Composición:** Cada tableta contiene Acetaminofén 500mg; Clorhidrato de Fenilefrina 5mg; Hidrobromuro de Dextrometorfano 15mg; Clorfeniramina Maleato 2mg

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:** Tratamiento sintomático del resfriado común

**Contraindicaciones:** Este producto está contraindicado en pacientes:

- Con un historial de hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula.
- Con hipertensión severa o enfermedad cardíaca
- Que estén tomando o hayan tomado inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO) en las últimas dos semanas
- Que estén consumiendo otros medicamentos simpaticomiméticos (como descongestionantes, supresores del apetito (anorexígenos) y psicoestimulantes del tipo anfetamina
- Con o en riesgo de desarrollar falla respiratoria (por ejemplo, aquellas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, o durante un ataque de asma o una exacerbación de asma)

- **Con insuficiencia hepática.**

### Precauciones y advertencias

- Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellas personas con insuficiencia hepática.
- Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, presión intraocular aumentada (incluido el glaucoma), feocromocitoma, epilepsia, enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), bronquitis, bronquiectasia, asma bronquial y en pacientes con tos crónica, como sucede con el asma y el enfisema, o cuando la tos se acompaña de secreciones excesivas.
- En algunos pacientes las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor, lo cual puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debido al contenido de clorfeniramina y dextrometorfano de este producto, se debe evitar el consumo de alcohol
- El uso simultáneo con medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos e hipnóticos, puede causar un aumento de los efectos sedantes, por lo tanto, se debe buscar la recomendación de un médico antes de tomar este producto de forma simultánea con tales medicamentos
- Los niños y adultos mayores tienen mayor probabilidad de experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo) debido al contenido de clorfeniramina de este producto.
- Utilice este producto con precaución en pacientes que están tomando beta bloqueadores u otros antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)
- Consulte a su médico si la tos persiste, o si está acompañada de fiebre alta, erupciones en la piel o dolor de cabeza persistente.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera de la vista y el alcance de los niños

### Dosificación y Grupo Etario:

- Se administra por vía oral.
- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración

- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes, antihistamínicos y medicamentos para la tos y el resfrío.
- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
  - 1 Tableta cada 6 horas.
  - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico

#### Vía de Administración: Oral

- **Interacciones:** El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.
- El uso concomitante de dextrometorfano con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos o IMAO, puede resultar en síndrome de la serotonina con cambios en el estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.
- Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican por los inhibidores de la monoaminooxidasa.
- El uso de aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina e inhibidores de la MAO puede producir crisis hipertensiva
- Los antidepresivos tricíclicos o las aminas simpaticomiméticas, pueden aumentar el riesgo de que haya efectos secundarios cardiovasculares con la fenilefrina.
- La fenilefrina puede reducir la eficacia de los medicamentos betabloqueadores y antihipertensivos, por lo que se puede incrementar el riesgo de hipertensión y efectos secundarios cardiovasculares
- El uso concomitante de fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de tener palpitaciones irregulares o un ataque cardiaco.
- Los niveles de dextrometorfano en suero pueden aumentarse por el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 2D6, como los antiarrítmicos quinidina y amiodarona, antidepresivos como la fluoxetina y

paroxetina, u otros medicamentos que inhiben el citocromo P450 2D6, como el haloperidol y la tioridazina.

- La clorfeniramina puede tener un efecto aditivo si se usa con hipnóticos y ansiolíticos, pudiendo potenciar la somnolencia, similar al que produce el consumo concomitante de alcohol.
- La clorfeniramina inhibe el metabolismo de la fenitoína y puede llevar a toxicidad por fenitoína.

El uso concomitante de dextrometorfano y alcohol puede aumentar los efectos depresivos de ambas sustancias sobre el SNC

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

**Fenilefrina: nerviosismo, dolor de cabeza, mareos, insomnio, aumento de la presión arterial, vómito, náuseas, reacciones alérgicas (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria, dermatitis alérgica), midriasis, glaucoma de ángulo cerrado, es más probable que ocurra si el paciente tiene un diagnóstico de base de glaucoma de ángulo cerrado, taquicardia, palpitaciones, disuria, retención urinaria. Esto es más probable que ocurran en aquellos con obstrucción del tracto urinario inferior, tales como hipertrofia prostática.**

**Dextrometorfano: somnolencia, mareo, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, malestar abdominal, reacciones alérgicas (como por ejemplo exantema, urticaria, angioedema), síndrome de la serotonina (con cambios en el estado mental, inquietud, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofrío, temblor e hipertensión). Estos han sido reportados por el uso simultáneo del dextrometorfano con IMAO o medicamentos serotoninérgicos como los ISRS**

**Clorfeniramina: Desconocido: reacciones alérgicas, angioedema, reacciones anafilácticas, anorexia, confusión\*, excitación\*, irritabilidad \* pesadillas\*, hipotensión, espesamiento de las secreciones bronquiales, vómito, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, dermatitis exfoliativa, exantema, urticaria, fotosensibilidad, espasmos musculares, debilidad muscular, retención urinaria, opresión en el pecho**

**Muy frecuentes: Sedación, somnolencia**

**Frecuentes: Alteración de la atención, coordinación anormal, mareo, dolor de cabeza, visión borrosa, náuseas, sequedad de boca, fatiga.**

\* Los niños y los ancianos son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos neurológicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de la energía, inquietud, nerviosismo)

**Condición de Venta: Venta Libre**

**Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir a la dosificación y contraindicaciones conceptuadas.**

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

### **3.1.6.2. ETOXIVEN®**

Expediente : 20089399  
Radicado : 2015018601  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : Franco Arango & CIA. S en C  
Fabricante : Arbofarma SAS

Composición: Cada vial por 10 mL contiene 0,05 g de polidocanol (0.5 %)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Esclerosante de varicosidades, várices del pie y del área perimaleolar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Contraindicado en pacientes con largos periodos de permanencia en cama; en casos de enfermedad de oclusión arterial grados III y IV así como en casos de alergia contra alguna de las sustancias contenidas.

Precauciones y Advertencias: Los esclerosantes nunca deberán inyectarse de manera intraarterial ya que pueden provocar necrosis obligando a una amputación del miembro tratado. En estos casos se sugiere acudir a un cirujano vascular.

Para los agentes esclerosantes existe una indicación estricta en la cara ya que una inyección intravasal puede invertir la presión arterial y conducir a un daño irreversible en los ojos (ceguera).

En los nudillos sólo deberá emplearse una cantidad pequeña en concentración baja para evitar una reacción extrema esclerosante. Asimismo deberá estar consciente del peligro de una inyección intraarterial por equivocación en el área del tobillo.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones secundarias son ocasionales y entre ellas se conoce la hiperpigmentación en el área esclerosada.

Igualmente pueden ocurrir: inflamación superficial de las venas (periflebitis tromboflebitis) y necrosis local en especial cuando la inyección fue aplicada en tejido equivocado (inyección parabasal) aumentándose el riesgo con concentración ascendente de polidocanol.

En casos aislados - en ocasiones por causas psicógenas-pueden presentarse reacciones de colapso mareo dificultades para respirar presión en el pecho náuseas alteraciones visuales perturbaciones de sensibilidad así como sabor metálico.

#### Interacciones:

No debe utilizarse simultáneamente con anestésicos locales antihistamínicos antihipertensivos hipnóticos drogas psicotrópicas antiepilépticos relajantes musculares y analgésicos con acción morfínica.

El polidocanol es un anestésico local. En casos de administración simultánea de anestésicos podría intensificarse el efecto en el corazón (efecto antiarrítmico). Por ello se recomienda esclerosar várices ramificadas después de 1 a 2 días pasada la intervención quirúrgica de várices troncales.

**Dosificación y Grupo Etario:** Dosis máxima diaria: Generalmente no deberá excederse la dosis de 2 mg de polidocanol por kilogramo de peso y por día.

Para un paciente con 70 kg de peso corporal puede aplicársele hasta 140 mg de polidocanol.

140 mg de polidocanol están contenidos en:

- Polidocanol 0.5%/28 ml.
- Polidocanol 1%/14 ml.
- Polidocanol 2%/7 ml.
- Polidocanol 3%/4.6 ml.

Una varicosis extensa siempre deberá ser tratada en varias sesiones.

En pacientes con reacciones hipersensibles no se deberá aplicar más de una inyección en la primera sesión.

Vía de Administración: PT - Parenteral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

**Composición:** Cada vial por 10 mL contiene 0,05 g de polidocanol (0.5 %)

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Esclerosante de varicosidades, várices del pie y del área perimaleolar.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento.

**Contraindicado** en pacientes con largos periodos de permanencia en cama; en casos de enfermedad de oclusión arterial grados III y IV así como en casos de alergia contra alguna de las sustancias contenidas.

**Precauciones y Advertencias:** Los esclerosantes nunca deberán inyectarse de manera intraarterial ya que pueden provocar necrosis obligando a una amputación del miembro tratado. En estos casos se sugiere acudir a un cirujano vascular.

Para los agentes esclerosantes existe una indicación estricta en la cara ya que una inyección intravasal puede invertir la presión arterial y conducir a un daño irreversible en los ojos (ceguera).

En los nudillos sólo deberá emplearse una cantidad pequeña en concentración baja para evitar una reacción extrema esclerosante. Asimismo deberá estar consciente del peligro de una inyección intraarterial por equivocación en el área del tobillo.

### Reacciones adversas:

Las reacciones secundarias son ocasionales y entre ellas se conoce la hiperpigmentación en el área esclerosada.

Igualmente pueden ocurrir: inflamación superficial de las venas (periflebitis tromboflebitis) y necrosis local en especial cuando la inyección fue aplicada en tejido equivocado (inyección parabasal) aumentándose el riesgo con concentración ascendente de polidocanol.

En casos aislados - en ocasiones por causas psicógenas-pueden presentarse reacciones de colapso mareo dificultades para respirar presión en el pecho náuseas alteraciones visuales perturbaciones de sensibilidad así como sabor metálico.

### Interacciones:

No debe utilizarse simultáneamente con anestésicos locales antihistamínicos antihipertensivos hipnóticos drogas psicotrópicas antiepilépticos relajantes musculares y analgésicos con acción morfínica.

El polidocanol es un anestésico local. En casos de administración simultánea de anestésicos podría intensificarse el efecto en el corazón (efecto antiarrítmico). Por ello se recomienda esclerosar várices ramificadas después de 1 a 2 días pasada la intervención quirúrgica de várices troncales.

**Dosificación y Grupo Etario:** Dosis máxima diaria: Generalmente no deberá excederse la dosis de 2 mg de polidocanol por kilogramo de peso y por día. Para un paciente con 70 kg de peso corporal puede aplicársele hasta 140 mg de polidocanol.

140 mg de polidocanol están contenidos en:

- Polidocanol 0.5%/28 ml.
- Polidocanol 1%/14 ml.
- Polidocanol 2%/7 ml.
- Polidocanol 3%/4.6 ml.

Una varicosis extensa siempre deberá ser tratada en varias sesiones.

En pacientes con reacciones hipersensibles no se deberá aplicar más de una inyección en la primera sesión.

**Vía de Administración: PT - Parenteral**

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

**Norma Farmacológica: 7.8.0.0.N10**

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

### **3.1.6.3. FACTANE® 200UI/mL**

Expediente : 20083795  
Radicado : 2014134321  
Fecha : 2014/10/17  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Lfb Biomedicaments

Composición: Cada 1mL de Solución reconstituida contiene Factor VIII humano de coagulación 200 UI

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable

Presentaciones:

Factane 1000 UI/5mL  
Factane 2000 UI/10mL

Indicaciones:

El factor VIII humano de coagulación está indicado para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos y durante la cirugía en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A), tanto en pacientes tratados como en pacientes no tratados previamente y que no presenten inhibidores frente al factor VIII.

Puede continuarse el tratamiento en pacientes que hayan desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU) si se sigue obteniendo una respuesta clínica y los niveles de factor VIII circulante aumentan.

El factor VIII humano de coagulación está indicado en el tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica.

Factane no contiene cantidades eficaces de factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de von Willebrand.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

#### Precauciones y Advertencias:

La terapia de sustitución con factor VIII humano de coagulación con el fin de tratar la hemofilia A en pacientes sin y especialmente con inhibidores del factor VIII debe ser gestionada o supervisada por un especialista en hemofilia.

Como todo medicamento que contiene proteínas y que se administra por vía intravenosa, Factane puede provocar reacciones alérgicas.

Debe informarse a los enfermos acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como edema, urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxia.

Si se presentan estos síntomas, debe interrumpirse inmediatamente la administración. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático del estado de choque.

Las fórmulas indicadas anteriormente para el cálculo de la posología sirven para obtener una estimación de la dosis necesaria. Sin embargo, se recomienda encarecidamente realizar periódicamente los análisis de laboratorio adecuados para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles plasmáticos de factor VIII deseados.

Principalmente en el caso de intervenciones de cirugía mayor, se debe monitorizar la terapia de sustitución con precisión mediante pruebas de coagulación.

Si no se obtiene una respuesta clínica o si no se alcanzan los niveles esperados de factor VIII después de tratamientos repetidos con una dosis aparentemente adecuada de factor VIII humano de coagulación, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos que neutralizan el factor VIII). A continuación, se debe comprobar la presencia de inhibidores en el plasma y cuantificar los niveles de inhibidores en unidades internacionales mediante pruebas de laboratorio adecuadas, en particular en pacientes no tratados previamente, denominados PUP (del inglés previously untreated patients).

Al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede descartarse por completo la aparición de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a agentes patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección estricta de los donantes mediante una entrevista médica y el cribado de cada donación, sobre todo para la detección de los tres virus patogénicos principales: VIH, VHB y VHC.
- El análisis de las mezclas de plasma para detectar material genómico del virus de la hepatitis C.
- El uso de procedimientos de eliminación o inactivación vírica durante el proceso de producción previamente validados a través de virus modelo y considerados eficaces frente a VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y VHA.

Sin embargo, los procedimientos de eliminación o inactivación vírica pueden tener un valor limitado frente a ciertos virus especialmente resistentes, como el parvovirus B19.

Se recomienda vacunar adecuadamente (hepatitis A y hepatitis B) a los pacientes tratados con factores de coagulación.

#### Reacciones adversas:

La formación de inhibidores del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una ausencia de respuesta clínica.

Durante los estudios de seguridad a largo plazo realizados en 13 pacientes con hemofilia grave tratados anteriormente (PTP), y con un seguimiento máximo de 3 meses, no se observó ningún caso de aparición de inhibidores con Factane 200 UI/ml. Sin embargo, los datos son limitados debido al bajo número de días de exposición y a la ausencia de ensayos en pacientes sin tratamiento previo (PUP).

Durante los ensayos clínicos con factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) realizados en 104 pacientes no tratados previamente que presentaban niveles de FVIII: C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con FACTANE 100 UI/ml.

Después de la comercialización de Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente, se ha notificado la aparición de inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores se han observado tanto en pacientes no tratados previamente (PUP) con Factane 100 UI/ml (Tener en cuenta que se están refiriendo a una concentración diferente) como en pacientes previamente tratados (PTP).

El estado de los pacientes tratados con factor VIII humano de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente desde el punto de vista clínico y biológico para detectar el desarrollo de anticuerpos inhibidores.

Raramente, se han observado reacciones alérgicas que, en algunos casos, pueden progresar a una reacción anafiláctica grave, incluso a un choque.

Las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con Factane 200 UI/mL se indican a continuación según el sistema clasificación de órganos y la frecuencia (porcentaje de pacientes que presentaron la reacción adversa).

La frecuencia de las reacciones adversas se definió según los siguientes criterios: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Disgeusia\*

\*Reacción observada en uno de los 13 pacientes tratados durante el estudio de seguridad a largo plazo realizado en 13 pacientes con hemofilia grave anteriormente tratados y con un seguimiento máximo de 3 meses.

También se observaron las siguientes reacciones adversas con Factane 100 UI/ml:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia desconocida: Hipersensibilidad, choque anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Agitación.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia desconocida: Cefaleas, somnolencia, parestesias.

Trastornos cardiacos:

Frecuencia desconocida: Taquicardia.

Trastornos vasculares:

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuencia desconocida: Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia desconocida: Nauseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Prurito, eritema, urticaria, angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema localizado, edema generalizado, dolor en el sitio de inyección, escalofríos, astenia.

Investigaciones:

Frecuencia desconocida: Aumento de temperatura.

Notificación de presuntas reacciones adversas:

La notificación de las presuntas reacciones adversas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante porque permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier reacción adversa sospechosa a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones: Actualmente no se conocen interacciones entre los productos de factor VIII humano de coagulación y otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario:

- Tratamiento y prevención de episodios hemorrágicos y uso durante la cirugía:

Como norma general, la administración de una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta los niveles de factor VIII en plasma en un 2% aproximadamente. Se pueden utilizar las fórmulas siguientes para determinar la dosis necesaria para obtener una respuesta dada (I) o la respuesta esperada después de administrar una dosis en particular (II):

I. Unidades necesarias (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado de los niveles de factor VIII (% del normal) x 0,5

II. Aumento esperado de los niveles de factor VIII (% del normal) =  $\frac{2 \times \text{N}^\circ \text{ de UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

Las dosis y la duración de la terapia de sustitución deben adaptarse a las necesidades individuales del paciente (peso, gravedad de la alteración hemostática, sitio y gravedad del episodio hemorrágico, niveles de factor VIII deseados y presencia de inhibidores). La tabla siguiente ofrece una indicación de los niveles plasmáticos de factor VIII mínimos necesarios. En caso de producirse uno de los distintos episodios hemorrágicos descritos, la actividad del factor VIII no debe disminuir en una medida tal que el valor sea inferior a los niveles de actividad plasmática mostrados (como % del normal) durante el período indicado.

El factor VIII humano de coagulación también puede utilizarse en la profilaxis del sangrado, en dosis adaptadas a cada paciente. Dosis de entre 15 y 30 UI por kg de peso corporal, administradas cada 2 o 3 días, han reducido con éxito el número de episodios hemorrágicos.

La eficacia y la seguridad clínicas del factor VIII humano de coagulación de LFB (versión no nano filtrada) han sido demostradas para el tratamiento y la prevención de hemorragias y durante la cirugía en niños menores de 6 años de edad, en un ensayo retrospectivo realizado en 103 niños no tratados previamente y con niveles de FVIII:C < 1%.

Episodio hemorrágico o procedimiento quirúrgico	Nivel plasmático de factor VIII necesario *	Frecuencia de las inyecciones y período durante el cual se deben mantener los niveles plasmáticos terapéuticos
Episodio hemorrágico leve: Hematoma, hemartrosis, epistaxis.	15 - 30%	Por lo menos una inyección, según la gravedad del episodio hemorrágico.
Episodio hemorrágico grave: hemorragia muscular, herida leve en la cabeza, Hemorragia en la cavidad oral.  Procedimiento quirúrgico moderadamente grave Incluida la extracción dental.	30 - 50%	2 - 4 días o hasta completar la curación.
Hemorragia potencialmente mortal: Hemorragia gastrointestinal, abdominal, cerebral o torácica, heridas en la cabeza y fracturas de cráneo. Procedimiento de cirugía mayor	50 - 100%	Durante 7 días; después, el tratamiento debe continuarse por lo menos de 4 a 7 días más para mantener los niveles de factor VIII entre el 30 y el 50%.

Importante:

La dosis y la frecuencia de las inyecciones de factor VIII humano de coagulación que se vayan a administrar se deben adaptar siempre a cada caso individual, en función de la eficacia clínica observada y de los niveles de factor VIII circulante obtenidos.

Los pacientes sometidos a terapia de sustitución para hemofilia A sin y, sobre todo, con inhibidores del factor VIII deben ser monitorizados con regularidad, en particular en cuanto se

refiere al desarrollo de dichos inhibidores. Si no se obtienen los niveles deseados de actividad plasmática del factor VIII, o si no se consigue controlar el sangrado administrando una dosis calculada con la fórmula indicada anteriormente, se debe realizar una prueba para determinar si el paciente ha desarrollado inhibidores del factor VIII. En estos casos se deben reconsiderar los beneficios del tratamiento con factor VIII humano de coagulación (ineficacia terapéutica, aumento del título de inhibidores).

**Pacientes con inhibidores:**

El factor VIII humano de coagulación puede ser eficaz incluso en pacientes que desarrollen inhibidores del factor VIII (anticuerpos neutralizantes) durante el tratamiento en niveles inferiores a 5 unidades Bethesda (BU). Los niveles plasmáticos de factor VIII son un indicador de la eficacia de la terapia de sustitución. El título de inhibidores se debe medir para garantizar que no se haya desarrollado una respuesta anamnésica.

Para controlar hemorragias graves en pacientes con títulos de inhibidores elevados (superiores a 5 BU), pueden ser necesarias dosis elevadas de factor VIII humano de coagulación. La magnitud de las dosis necesarias para mantener niveles adecuados de factor VIII humano de coagulación en algunos pacientes puede dificultar la realización del tratamiento. Si no es posible lograr la hemostasia con factor VIII humano de coagulación en presencia de títulos de inhibidores elevados, se debería considerar la posibilidad de usar un concentrado de factor VII activado o un concentrado de complejo de protrombina activada. Estos tratamientos deben ser supervisados por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

**Tratamiento de inhibidores mediante inducción de tolerancia inmunológica**

El tratamiento de tolerancia inmunológica debe iniciarse y llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Inducción de tolerancia inmunológica (ITI)	Dosis*	Procedimientos de administración
<p>Inicio niveles entre 0,6 y 5 BU</p> <p>niveles &gt; 5 BU</p>	<p>de 50 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 UI/kg/día cada día</p> <p>de 50 - 100 UI/kg/día 3 veces por semana a 100 - 300 UI/kg/día cada día</p>	<p>La inducción de tolerancia inmunológica se debe iniciar lo antes posible</p>

Tras la desaparición de los inhibidores, reanudación de la recuperación y semivida normales	100 UI/kg/día, luego 50 UI/kg/día, luego 50 UI/kg en días alternos y, a continuación, tratamiento profiláctico	en incrementos mensuales  3 veces por semana, por lo menos durante 1 año
---	--	--

(\* tratamiento orientativo que debe ajustarse en función de los controles biológicos)

Los datos clínicos obtenidos de estudios retrospectivos en 6 pacientes indican que los inhibidores habían desaparecido por completo tras el tratamiento de inducción de tolerancia inmunológica en 5 de los pacientes después de varios años de seguimiento, y que habían desaparecido parcialmente en el sexto.

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 de la nueva concentración
- Prospecto informativo para el paciente radicado bajo el número de la referencia

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para es ésta sesión.**

#### 3.1.6.4. TOMAPIRINA®

Expediente : 20088244  
 Radicado : 2015006344  
 Fecha : 2015/01/23  
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A  
 Fabricante : Delpharm Reims

Composición: Cada comprimido contiene ácido acetil salicílico 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeína 50 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, pólipos nasales, angioedema o urticaria.
- Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Trastornos de la coagulación (p. e. Hemofilia).
- Tercer trimestre de embarazo.
- Niños y adolescentes con varicela o cuadro respiratorio viral (riesgo de desarrollar Síndrome de Reye).
- Disfunción hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Insuficiencia cardíaca severa no controlada.
- Niños y adolescentes menores de 12 años.
- Tratamiento con Metotrexato en dosis iguales o superiores a 15 mg por semana

Precauciones y advertencias:

Consultar al médico en caso de:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Trastornos de la función renal
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- En el caso del ácido acetilsalicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Asma, rinitis alérgica y pólipos nasales
- Síndrome de Gilbert.
- Tratamiento con Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, heparina, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
- Previo a procedimientos quirúrgicos
- Más de 3 días de persistencia de fiebre, y más de 10 días de persistencia de dolor.

Reacciones adversas:

Ansiedad, agitación, mareos, temblores, vértigo.

Palpitaciones, taquicardia

Dolor abdominal, trastornos de digestión, náuseas, vómitos, diarrea, esofagitis

Sudoración profusa

En pacientes bajo tratamientos prolongados y a altas dosis de Ácido Acetil Salicílico (AAS) por condiciones reumáticas:

Hemorragias serias.

Hemorragias como sangrado nasal, sangrado de encías.

Hemorragia gastrointestinal que en el largo plazo puede resultar en anemia por deficiencia de hierro, úlceras y perforaciones gastrointestinales, gastritis erosiva, y molestia epigástrica.

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, disnea y reacciones cutáneas).

Hipoglucemia

Confusión, somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos visuales

Discapacidad auditiva, tinitus

Trastornos de la función hepática

Insuficiencia renal

Paracetamol:

Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia y trombocitopenia.

Hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico, angioedema, disnea, eritema, urticaria).

Broncoespasmo en individuos alérgicos a los AINES.

Trastornos de la función hepática.

Muy raras veces pueden presentarse reacciones severas en piel (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema medicamentoso).

Cafeína:

Inquietud, insomnio.

Interacciones:

Ácido Acetil Salicílico (AAS):

El AAS puede incrementar los efectos y el riesgo de los siguientes medicamentos:

- AINES, corticoides o alcohol; incremento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (p. e. hemorragia gastrointestinal)
- Digoxina, Litio
- Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; incremento del riesgo de sangrado.
- Agentes hipoglucemiantes, ácido valproico, metotrexato.

El AAS puede disminuir los efectos de los diuréticos y los anti-hipertensivos.

El AAS puede incluso disminuir el efecto natriurético de la espironolactona, e inhibir el efecto de los agentes uricosúricos (p. e. probenecid, sulfipirazona).

Paracetamol:

- Probenecid, saliclamida, disminuyen la eliminación del paracetamol e incrementan su toxicidad.
- Colestiramina disminuye la absorción del Paracetamol.

El tratamiento prolongado con paracetamol debe ser supervisado en pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales.

Por otro lado, dosis adecuadas de paracetamol pueden causar daño hepático si se toman junto a drogas que provocan inducción enzimática, como ser ciertos hipnóticos y anti-epilépticos (p. e. glutatiamida, fenorbital, fenitoína, carbamazapina), así como también la rifampicina. Lo mismo aplica para las sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso de alcohol.

La tasa de absorción del paracetamol puede reducirse cuando se co-administra con drogas que enlentecen el vaciamiento gástrico, resultando en un retraso en el tiempo de acción. La aceleración del vaciado gástrico, p. e. luego de la administración de metoclopramida, lleva a un incremento de la tasa de absorción, acelerando el inicio de acción.

El paracetamol puede prolongar la vida media del cloranfenicol, incrementando el riesgo de toxicidad.

El tratamiento concomitante con AZT (zidovudine) incrementa el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, Tomapirina debe ser tomada junto a AZT bajo supervisión médica.

La ingesta de paracetamol puede afectar la determinación de laboratorio del ácido úrico por el ácido fosfotungstico, y de la glucosa en sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

#### Cafeína:

Puede antagonizar los efectos sedativos de varios medicamentos (p. e. barbitúricos, anti-histamínicos). También puede incrementar el efecto taquicárdico causado por otros medicamentos (p. e. simpaticomiméticos, tiroxina).

Los anticonceptivos orales, la cimetidina, la fluvoxamina y el disulfiram reducen el metabolismo hepático de la cafeína, mientras que los barbitúricos y el tabaco lo incrementan.

La cafeína reduce la excreción de la teofilina.

La administración simultánea de analgésicos no incrementa la posible potencial dependencia.

La administración de quinolonas puede retrasar la eliminación de cafeína.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Comprimidos (250mg/200mg/50mg)

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1-2 comprimidos hasta 6 comprimidos diarios

Niños de 12 a 14 años: ½ - 1 comprimidos hasta 3 comprimidos diarios.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva concentración
- Evaluación del soporte científico para las proclamas promocionales-publicitarias:
  - Efectivo y 15 minutos más rápido\*  
\*que sus componentes individuales
  - Fórmula triple activo
  - Alivia la fiebre

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que en la asociación propuesta el acetaminofén se encuentra asociado con otro analgésico (ácido acetil salicílico), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la dosis de acetaminofén por toma no debe superar los 325 mg, teniendo en cuenta esta consideración el interesado debe ajustar su dosificación.

En cuanto a la solicitud de proclamas, la Sala informa que no tiene la competencia para pronunciarse al respecto.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1. SOLIRIS® 300 mg SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870  
Radicado : 2015007735  
Fecha : 2015/01/27  
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : DSM Pharmaceuticals INC

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

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Soliris (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).  
Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

No inicie el tratamiento con soliris:

En pacientes con HPN:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.
- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis.

En pacientes con SHUA:

- Con una infección por neisseria meningitidis no resuelta.

- Que no estén vacunados contra neisseria meningitidis o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

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
- Información farmacológica
- Información para prescribir versión 4.0

Nueva Dosificación:

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

El régimen de administración para la HPN en pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

El régimen de administración para el SHUa en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 1200 mg de Soliris administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

-Información farmacológica:

- Inclusión de información clínica de 2 años correspondiente a los estudios C08-002A/B y C08-003A/B e información clínica de los estudios C10-003 Y C10-004 en pacientes con "Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) " para el producto Soliris® 300 mg solución para infusión intravenosa.

- Inclusión de la guía de dosificación para pacientes pediátricos con “Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)”.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificulto el estudio para es ésta sesión.

### 3.1.9.2. ZINACEF 750 mg INYECTABLE

Expediente : 41416  
Radicado : 2015014457  
Fecha : 2015/02/11  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene cefuroxima sódica equivalente a 750 mg de cefuroxima base

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Antibiótico bactericida, perteneciente al grupo de las cefalosporinas, que exhibe resistencia a la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas. Además, es activo contra una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos. Es un medicamento que está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por algún tipo de bacteria sensible, o en las que aún no se identifica al microorganismo que las ocasiona. La susceptibilidad a Zinacef® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen:

- Infecciones respiratorias, como por ejemplo, bronquitis aguda y crónica, bronquiectasia con infección, neumonía de origen bacteriano, absceso pulmonar e infecciones torácicas postoperatorias.
- Infecciones de oídos, nariz y garganta, como por ejemplo, sinusitis, amigdalitis, faringitis y otitis media.
- Infecciones urinarias, como por ejemplo, pielonefritis aguda y crónica, cistitis y bacteriuria asintomática.
- Infecciones en las partes blandas, como por ejemplo, celulitis, erisipela y heridas infectadas.

- Infecciones en los huesos y articulaciones, como por ejemplo, osteomielitis y artritis séptica.
- Infecciones obstétricas y ginecológicas, enfermedad inflamatoria pélvica.
- Gonorrea, particularmente cuando no es adecuado administrar penicilina.
- Otras infecciones, con inclusión de septicemia, meningitis y peritonitis.
- Profilaxis para tratar infecciones resultantes de intervenciones quirúrgicas abdominales, pélvicas, ortopédicas, cardíacas, pulmonares, esofágicas y vasculares, en las cuales existe un mayor riesgo de contraer alguna infección. La formulación Zinacef® será eficaz si se emplea sola, pero puede utilizarse en combinación con algún antibiótico aminoglucósido, cuando es adecuado, o de manera concomitante con metronidazol (administrado vía oral o en forma de supositorio o inyección), especialmente en la profilaxis puesta en práctica en las intervenciones quirúrgicas ginecológicas o de colon. Cuando se utiliza antes de administrar una terapia oral con Zinnat® (cefuroxima acetoxietil), Zinacef® es eficaz en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los antibióticos pertenecientes al grupo de las cefalosporinas.

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

- Modificación de Dosis y Administración
- Farmacodinamia
- Inserto versión GDS 31/IPI07 del 07 de Julio de 2014
- Información para prescribir versión GDS 31/IPI07 del 07 de Julio de 2014

Nueva Dosis y Administración:

La formulación Zinacef en Inyección debe administrarse vía intravenosa (I.V.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef monoval sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa. Zinacef también está disponible como el ester axetil (Zinnat™) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral.

No más de 750 mg deben ser inyectados intramuscularmente en un sitio.

Farmacodinamia:

La cefuroxima es un agente antibacteriano bien caracterizado y eficaz, que posee actividad bactericida contra una amplia gama de microorganismos patógenos comunes, con inclusión de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa. La cefuroxima tiene un buen grado de estabilidad ante la  $\beta$ -lactamasa bacteriana y, por consiguiente, es activa contra muchas cepas resistentes a la ampicilina o amoxicilina.

La acción bactericida de la cefuroxima es el resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular, a través de la fijación a proteínas blanco esenciales.

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad <i>in vitro</i> de microorganismos frente a cefuroxima
En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
<u>Especies comúnmente sensibles</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilina susceptible)* <i>Staphylococcus coagulase negative</i> (meticilina susceptible)  <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Estreptococo beta-hemolítico</i> *
<u>Aerobios gram negativos:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> * incluyendo cepas resistentes a la ampicilina <i>Haemophilus parainfluenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoea</i> * incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Shigella</i> spp.
<u>Anaerobios gram positivos:</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Espiroquetas:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i> *

<u>Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u> Streptococcus pneumoniae* Estreptococos del grupo Viridans
<u>Aerobios gram negativos:</u> Bordetella pertussis Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp. Salmonella spp.
<u>Anaerobios gram positivos:</u> Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
<u>Anaerobios gram negativos:</u> Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
<u>Microorganismos con resistencia intrínseca</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u> Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
<u>Aerobios gram negativos:</u> Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri

<p>Proteus vulgaris</p> <p>Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Serratia spp.</p> <p>Stenotrophomonas maltophilia</p>
<p><u>Anaerobios gram positivos:</u></p> <p>Clostridium difficile</p>
<p><u>Anaerobios gram negativos:</u></p> <p>Bacteroides fragilis</p>
<p><u>Otros:</u></p> <p>Chlamydia especies</p> <p>Mycoplasma especies</p> <p>Legionella especies</p>

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

- **Modificación de Dosis y Administración**
- **Farmacodinamia**
- **Inserto versión GDS 31/IPI07 del 07 de Julio de 2014**
- **Información para prescribir versión GDS 31/IPI07 del 07 de Julio de 2014**

**Nueva Dosis y Administración:**

La formulación Zinacef en Inyección debe administrarse vía intravenosa (I.V.) y/o intramuscular (I.M.).

La formulación Zinacef monoval sólo debe administrarse mediante infusión intravenosa.

Zinacef también está disponible como el ester axetil (Zinnat™) para administración oral. Esto permite el uso de terapia secuencial con el mismo antibiótico, cuando este indicado un cambio de la forma parenteral a oral. No más de 750 mg deben ser inyectados intramuscularmente en un sitio.

**Farmacodinamia:**

La cefuroxima es un agente antibacteriano bien caracterizado y eficaz, que posee actividad bactericida contra una amplia gama de microorganismos patógenos

comunes, con inclusión de cepas productoras de β-lactamasa. La cefuroxima tiene un buen grado de estabilidad ante la β-lactamasa bacteriana y, por consiguiente, es activa contra muchas cepas resistentes a la ampicilina o amoxicilina.

La acción bactericida de la cefuroxima es el resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular, a través de la fijación a proteínas blanco esenciales.

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

<p><b>Sensibilidad <i>in vitro</i> de microorganismos frente a cefuroxima</b></p> <p>En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).</p>
<p><b><u>Especies comúnmente sensibles</u></b></p>
<p><b><u>Aerobios gram positivos:</u></b></p> <p><i>Staphylococcus aureus (meticilina susceptible)*</i></p> <p><i>Staphylococcus coagulase negative (meticilina susceptible)</i></p> <p><i>Streptococcus pyogenes*</i></p> <p><i>Estreptococo beta-hemolítico *</i></p>
<p><b><u>Aerobios gram negativos:</u></b></p> <p><i>Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina</i></p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae*</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis*</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas</i></p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Shigella spp.</i></p>
<p><b><u>Anaerobios gram positivos:</u></b></p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i></p> <p><i>Propionibacterium spp.</i></p>
<p><b><u>Espiroquetas:</u></b></p> <p><i>Borrelia burgdorferi*</i></p>

<b><u>Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema</u></b>
<b><u>Aerobios gram positivos:</u></b> Streptococcus pneumoniae* Estreptococos del grupo Viridans
<b><u>Aerobios gram negativos:</u></b> Bordetella pertussis Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp. Salmonella spp.
<b><u>Anaerobios gram positivos:</u></b> Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
<b><u>Anaerobios gram negativos:</u></b> Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.
<b><u>Microorganismos con resistencia intrínseca</u></b>
<b><u>Aerobios gram positivos:</u></b> Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
<b><u>Aerobios gram negativos:</u></b> Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri

<p><b>Proteus vulgaris</b></p> <p><b>Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa</b></p> <p><b>Serratia spp.</b></p> <p><b>Stenotrophomonas maltophilia</b></p>
<p><b><u>Anaerobios gram positivos:</u></b></p> <p><b>Clostridium difficile</b></p>
<p><b><u>Anaerobios gram negativos:</u></b></p> <p><b>Bacteroides fragilis</b></p>
<p><b><u>Otros:</u></b></p> <p><b>Chlamydia especies</b></p> <p><b>Mycoplasma especies</b></p> <p><b>Legionella especies</b></p>

### 3.1.9.3. THERAFLU® NOCHE CAPSULAS

Expediente : 20017158  
 Radicado : 2015020011  
 Fecha : 2015/02/20  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A  
 Fabricante : Catalent Argentina, Sociedad Anonima, Industrial y Comercial.

Composición: Cada cápsula blanda contiene paracetamol 250 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg, clorfeniramina maleato 2 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Manejo sintomático del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Si ha tomado un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) durante las últimas dos semanas (los imao incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar la depresión, condiciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de parkinson) si no está seguro si su medicamento contiene un imao, consulte a su profesional de la salud. No tome este producto si padece de glaucoma, presión arterial alta, enfermedad del corazón, enfermedad renal o hepática, diabetes, alcoholismo crónico o estado en ayuno. A menos que sea indicado por el médico, no tome este producto si padece alguno de los

siguientes problemas: enfermedades de la tiroides, agrandamiento de la próstata o psicosis. Theraflu® noche cápsulas contienen paracetamol el cual puede causar hepatotoxicidad (daño en el hígado) a dosis mayores a las recomendadas y por períodos prolongados. Puede causar taquicardia o palpitaciones, en este caso descontinúe su uso. Personas con asma y adultos mayores de 60 años consulte a su médico. menores de doce años

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

- Modificación de Dosificación
- Inserto Febrero de 2015, basado en el PIL versión 2014-Junio-12/02-S de 30 de Junio de 2014

Nueva Dosificación:

Como debe ser usado Theraflu® Noche capsulas  
Adultos: 2 capsulas cada 4 - 6 horas, según sea necesario. No tomar más de 8 capsulas en 24 horas. Siga correctamente el modo de empleo. No exceda la dosis recomendada. Si los síntomas persisten por más de 7 días y/o aparecen con fiebre que dura más de 3 días, consulte a su médico.

Niños mayores de 12 años de edad: La dosis no debe superar los 40mg/kg/dia, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/kg por toma.

Niños menores de 12 años: Theraflu® noche cápsulas no debe ser administrado a niños menores de 12 años de edad.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Inserto Febrero de 2015, basado en el PIL versión 2014-Junio-12/02-S de 30 de Junio de 2014**

Nueva Dosificación:

Como debe ser usado Theraflu® Noche capsulas

**Adultos: 2 capsulas cada 4 - 6 horas, según sea necesario. No tomar más de 8 capsulas en 24 horas. Siga correctamente el modo de empleo. No exceda la dosis recomendada. Si los síntomas persisten por más de 7 días y/o aparecen con fiebre que dura más de 3 días, consulte a su médico.**

**Niños mayores de 12 años de edad: La dosis no debe superar los 40mg/kg/día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/kg por toma.**

**Niños menores de 12 años: Theraflu® noche cápsulas no debe ser administrado a niños menores de 12 años de edad.**

#### **3.1.9.4. EXCEDRIN TABLETAS 250 mg**

Expediente : 227643  
Radicado : 2015020012  
Fecha : 2015/02/20  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Consumer Health INC.,

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén (paracetamol) 250 mg, ácido acetyl salicílico 250 mg, cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipiretico.

Excedrin extrafuerte comprimidos recubiertos es para aliviar temporalmente dolores fuertes y dolores leves debidos a: cefalea, resfrio, artritis, dolores musculares, sinusitis, dolor de dientes, dolor premenstrual y menstrual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes activos o a sus excipientes, insuficiencia renal o hepática, úlcera gástrica y enfermedad ácido péptica, no administrar concomitantemente con anticoagulantes. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Febrero de 2015, basado en el PIL versión 21 Oct 2010/02-S del 5/Nov/2010

Nueva Dosificación:

Adultos: Tomar 1 o 2 comprimidos recubiertos cada 6 horas. No administrar más de 8 comprimidos recubiertos en 24 horas.

Niños mayores de 12 años: La dosis no debe superar los 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma.

El paciente no debe exceder la dosis recomendada, ni usar Excedrin® Extra Fuerte comprimidos recubiertos por más de 10 días para el dolor o 3 días para la fiebre, sin consultar al médico.

Niños menores de 12 años: No recomendado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que en la asociación propuesta el acetaminofén se encuentra asociado con otro analgésico (ácido acetil salicílico), la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la dosis de acetaminofén por toma no debe superar los 325 mg, teniendo en cuenta esta consideración el interesado debe ajustar su dosificación.

En cuanto a la solicitud de proclamas, la Sala informa que no tiene la competencia para pronunciarse al respecto.

### 3.1.9.5. VIREX INYECTABLE

Expediente : 28855  
Radicado : 2015020145  
Fecha : 2015/02/20  
Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A

Composición: Cada frasco ampolla contiene aciclovir sodico equivalente a 250 mg de aciclovir base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones causadas por el virus herpes simplex, en pacientes inmunocomprometidos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto v 1.0 de 20/02/2015
- Información para prescribir v 1.0 de 20/02/2015

Nueva Dosificación:

Precaución – La inyección rápida o en bolo debe evitarse

Precaución – No se debe aplicar por vía intramuscular o subcutánea

La terapia debe iniciarse lo más rápido posible desde la aparición de síntomas o signos de las infecciones herpéticas descritas

No debe excederse de la dosis máxima recomendada: 20 mg/kilo cada 8 horas.

Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.

Episodios iniciales severos de herpes genital en pacientes Inmunocompetentes:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 5 días.

**Encefalitis por Herpes Simple:**

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.

Herpes Neonatal por Herpes Simple (del nacimiento a los tres meses): 10 mg/k administrado en infusión continua durante una hora, cada 8 horas por 10 días. En infecciones por Herpes neonatal se han utilizado dosis de 15 y 20 mg/k en infusión continua durante una hora cada 8 horas. La eficacia y seguridad de estas dosis se desconocen.

**Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos:**

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg/kilo en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 20 mg/kg en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.

**Pacientes obesos:**

La dosis de pacientes obesos debe ser calculada según la dosis de adultos usando el peso ideal del paciente, no el peso real.

**Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación**

PORCENTAJE RECOMENDADO DE LA DOSIS	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	AJUSTE DE DOSIS Frecuencia (horas)
100%	>50	Cada 8 horas
100%	25-50	Cada 12 horas
100%	10-25	Cada 24 horas
50%	<10	Cada 24 horas

**Hemodiálisis:** Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis

-Nuevas Indicaciones: Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster complicadas o en pacientes inmunocomprometidos.

Nuevas Contraindicaciones: Virex<sup>®</sup> se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la fórmula.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:

Virex<sup>®</sup> inyectable es para uso intravenoso únicamente y no debe administrarse por vía tópica, intramuscular, oral, subcutánea o cualquier otra vía diferente. Debe administrarse cada dosis por lo menos durante una hora para reducir el riesgo de daño tubular renal.

Insuficiencia Renal Aguda:

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex<sup>®</sup> a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU):

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex<sup>®</sup> debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes:

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inserto v 1.0 de 20/02/2015**
- **Información para prescribir v 1.0 de 20/02/2015**

**Nueva Dosificación:**

**Precaución – La inyección rápida o en bolo debe evitarse**

**Precaución – No se debe aplicar por vía intramuscular o subcutánea**

**La terapia debe iniciarse lo más rápido posible desde la aparición de síntomas o signos de las infecciones herpéticas descritas**

**No debe excederse de la dosis máxima recomendada: 20 mg/kilo cada 8 horas.**

**Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos:**

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.**

**Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.**

**Episodios iniciales severos de herpes genital en pacientes Inmunocompetentes:**

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 5 días.**

**Encefalitis por Herpes Simple:**

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.**

**Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.**

**Herpes Neonatal por Herpes Simple (del nacimiento a los tres meses): 10 mg/k administrado en infusión continua durante una hora, cada 8 horas por 10 días. En infecciones por Herpes neonatal se han utilizado dosis de 15 y 20 mg/k en infusión continua durante una hora cada 8 horas. La eficacia y seguridad de estas dosis se desconocen.**

**Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos:**

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg/kilo en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.**

**Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 20 mg/kg en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.**

**Pacientes obesos:**

**La dosis de pacientes obesos debe ser calculada según la dosis de adultos usando el peso ideal del paciente, no el peso real.**

**Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación**

<b>PORCENTAJE RECOMENDADO DE LA DOSIS</b>	<b>Aclaramiento de Creatinina (ml/min)</b>	<b>AJUSTE DE DOSIS Frecuencia (horas)</b>
100%	>50	Cada 8 horas
100%	25-50	Cada 12 horas
100%	10-25	Cada 24 horas
50%	<10	Cada 24 horas

**Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis**

**Nuevas Indicaciones:**

**Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster complicadas o en pacientes inmunocomprometidos.**

**Nuevas Contraindicaciones:** Virex<sup>®</sup> se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la fórmula.

**Nuevas Advertencias y precauciones especiales de uso:**

Virex<sup>®</sup> inyectable es para uso intravenoso únicamente y no debe administrarse por vía tópica, intramuscular, oral, subcutánea o cualquier otra vía diferente. Debe administrarse cada dosis por lo menos durante una hora para reducir el riesgo de daño tubular renal.

**Insuficiencia Renal Aguda:**

**Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:**

- **Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada**
- **Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex<sup>®</sup> a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.**
- **Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.**

**En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.**

**Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU):**

**En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex<sup>®</sup> debe interrumpirse**

**inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.**

**Advertencias que deben darse a los pacientes:**

**Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.**

**3.1.9.6. ENBREL® 25 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN  
ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 19978839/19978841  
Radicado : 2014172069 / 2014075233  
Fecha : 19/12/2014  
Fecha C.R : 19 /02/2015  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Fabricante : Pfizer Ireland Pharmaceuticals

**Composición:**

Cada jeringa prellenada contiene etanercept 25 mg  
Cada jeringa prellenada contiene etanercept 50 mg

Indicaciones: Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más damas ha sido inadecuada. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y

adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis. El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia, niños menores de 2 años en artritis reumatoidea. Y niños menores de 6 años en psoriasis.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No 16 del 2014, numeral 3.1.9.1., es el sentido de presentar los soportes los reportes actualizados de los estudios clínicos, los cuales permiten concluir claramente la eficacia y seguridad del producto para las nuevas indicaciones solicitadas, por tanto se solicita continuar con el trámite de aprobación de la ampliación de indicaciones y posología para:

- Ampliación de indicaciones subtipos de artritisnidiopática juvenil.
- Ampliación de indicaciones y dosificación para espodiloartritis axial no radiográfica.

- Modificación de Dosificación:

Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.

En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe

descontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.

- Población pediátrica:

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 2$  a  $< 18$  años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños  $< 2$  años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):

Niños ( $\geq 6$  a  $< 18$  años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- Ancianos ( $\geq 65$  años de edad):

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Deterioro hepático:

No se requiere ajuste de la dosis.

- Modificación de Indicaciones:

Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

- Inseto basado en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014
- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

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

- **Ampliación de indicaciones subtipos de artritisnidiopática juvenil.**
- **Ampliación de indicaciones y dosificación para espodiloartritis axial no radiográfica.**
- **Inseto basado en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014**

- IPP basada en CDS versión 36.0 de Marzo 25 de 2014

### Nuevas Indicaciones:

#### Enbrel® 25 mg y 50 mg Solución para inyección:

Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea temprana activa moderada a severa. Etanercept puede ser usado sólo o indicado en combinación con Metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos cuando la respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DAMES) ha sido inadecuada incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil crónica de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a una o más DAMES ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriasica en adolescentes a partir de los 12 años de edad que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la entesitis relacionada con artritis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional. Reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica grave con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella. Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido adecuadamente a metotrexato solo. Tratamiento de pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Enbrel está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que no se han controlado adecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleren esta clase de terapias.

### Nueva Dosificación:

#### Uso en adultos:

**Artritis Reumatoide, Artritis psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:**

**Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea.**

**En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.**

**Psoriasis en Placas:**

**La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana**

**Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana.**

- **Población pediátrica:**

**La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector.**

**Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores):**

**Niños (≥2 a <18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.**

**En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.**

**Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.**

**Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores):**

**Niños ( $\geq 6$  a  $< 18$  años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con Enbrel<sup>®</sup>, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.**

- **Ancianos ( $\geq 65$  años de edad):  
No se requiere ajuste de la dosis.**
- **Deterioro renal:  
No se requiere ajuste de la dosis.**
- **Deterioro hepático:  
No se requiere ajuste de la dosis.**

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. LEPAN

Expediente : 20071507  
Radicado : 2015008180  
Fecha : 2015/01/28  
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene aproximadamente 398,175 mg de lapatinib ditosilato equivalente a 250 mg de lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: 1. Lapatinib en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/NEU (ERBB2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab. 2. Lapatinib en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/NEU (ERBB2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia. 3. Lapatinib en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres

postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/NEU (ERBB2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Contraindicaciones: Lapatinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes. Embarazo y lactancia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de estudio farmacocinético para el producto de la referencia (Perfiles de disolución)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético comparativo in vivo, teniendo en cuenta que lapatinib pertenece al grupo de clasificación biofarmacéutica II y su formulación contiene un excipiente considerado problemático por alterar la absorción del fármaco (laurilsulfato de sodio).

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

### 3.2.2. VERAPAMILO TABLETAS RECUBIERTAS 120 mg

Expediente : 20072969  
Radicado : 2015008695  
Fecha : 2015/01/29  
Interesado : Laboratorios Laproff S.A  
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A

Composición: Cada tableta contiene verapamilo 120 mg  
Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antiarritmico, antihipertensivo

Contraindicaciones: Cuando existe hipersensibilidad a la sustancia activa ó alguno de los ingredientes inactivos. - Choque cardiogénico - Infarto agudo del miocardio con complicaciones. - Bloqueo aurículo- ventricular de segundo o tercer grado, (excepto en los pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial) - Síndrome de seno

mórbido, (excepto en los pacientes con un marcapasos de funcionamiento artificial) - insuficiencia cardiaca congestiva. - Fibrilación / palpitaciones auriculares y vía accesoria con bypass, (síndromes de wolf parkinson white o lown -ganong -levine)

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de perfiles de disolución para optar a la concepción de la bioexención.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético comparativo in vivo, teniendo en cuenta que verapamilo pertenece al grupo de clasificación biofarmacéutica II.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

### 3.2.3. AMANTADINA CLORHIDRATO 100 mg CÁPSULAS

Expediente : 20088948  
Radicado : 2015013799  
Fecha : 2015/02/10  
Interesado : Colompack S.A.  
Fabricante : Colompack S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de amantadina clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Prevención y tratamiento de infecciones respiratorias por virus de influenza y coadyuvante en el manejo de la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, lactancia, pacientes con antecedentes de epilepsia o úlcera gastroduodenal. Adminístrese con precaución a pacientes con arteriosclerosis cerebral. El tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia de presentar estudios farmacocinéticos comparativos contra el innovador.

**Adicionalmente, el interesado debe aclarar el fabricante para el producto de la referencia, por cuanto no es claro en la documentación allegada.**

### 3.2.4. TOLTERODINA XR

Expediente : 20087007  
Radicado : 2014166100  
Fecha : 2014/12/15  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsulas duras (Liberación prolongada) contiene 2 mg y 4 mg de tolterodina L-tartrato

Forma farmacéutica: Cápsulas duras XR (Liberación prolongada)

Indicaciones: Tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia, frecuencia e incontinencia apremiante, incluyendo casos de origen neurogénico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a tolterodina o a los excipientes.
- Pacientes con retención urinaria, obstrucción gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho, retención gástrica, enfermedad hepática o hipertrofia prostática.
- Embarazo y lactancia

Precauciones y Advertencias:

La dosis no debe exceder de 4 mg al día.

En pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min) la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

**Embarazo:** Tolterodina se clasifica dentro del grupo C de riesgo en el embarazo. No se han realizado estudios clínicos controlados durante el embarazo, por lo cual sólo se debe administrar si los beneficios para la madre son muy superiores a los posibles riesgos fetales.

**Lactancia:** Tolterodina se excreta en la leche de los animales, no se conoce si se excreta igualmente en la leche humana. Se recomienda suspender la lactancia durante un tratamiento con tolterodina o, si se prefiere, discontinuar la medicación.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con Tolterodina XR son: sequedad de boca 23%, las cefaleas 6%, constipación 6% y dolor abdominal 4%. La xerostomía se observa con mayor frecuencia en los sujetos tratados con 4 mg/día, aunque sólo el 0.8% de los pacientes discontinúan el tratamiento por esta razón.

**Interacciones:** Las siguientes interacciones con drogas han sido seleccionadas en base al potencial clínico significativo no necesariamente incluido.

- Claritromicina, eritromicina, itraconazole, ketoconazole o miconazole: El uso oral de estos productos puede inhibir el citocromo P450 3A4 y podría incrementar las concentraciones de tolterodina
- Fluoxetina: Puede inhibir significativamente en metabolizadores lentos el metabolismo de la tolterodina; sin embargo no se requiere ajuste de dosis.
- El efecto terapéutico de tolterodina puede reducirse por la administración concomitante de agonistas muscarínicos.
- El alcohol y las bebidas con cafeína pueden agravar los síntomas de la vejiga hiperactiva y contrarrestar los efectos de la tolterodina. Se recomienda abstenerse de estas bebidas durante el tratamiento con este fármaco

**Dosificación y grupo etario:**

- La dosis recomendada es de 2 a 4 mg una vez al día
- En pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min) la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día

**Vía de administración:** Oral

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

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

- Evaluación farmacológica
- Estudios farmacocinéticos (Perfiles de disolución)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio farmacocinético comparativo in vivo con el innovador “Detrusitol” de Pfizer.

Por último, la Sala recuerda allegar la validación de la metodología analítica, indicando el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para el ensayo y los datos de potencia.

### 3.2.5. SERTRALINA 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS SERTRALINA 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19928496  
Radicado : 2015015273  
Fecha : 12/02/2015  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.  
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de sertralina clorhidrato equivalente a sertralina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años. tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años). Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

**Contraindicaciones:** La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina. Embarazo y lactancia, menores de 6 años, pacientes con arritmia cardíaca, infarto reciente e hipertensión arterial. Menores de 18 años para la indicación en depresión mayores menores de 6 años para el tratamiento trastorno obsesivo compulsivo. El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOS) está contraindicado. El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado. Riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años. Pacientes con desórdenes convulsivos e insuficiencia hepática y renal. Uso simultáneo con otras sustancias serotoninérgicas y el riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico. **Interacciones:** hierba de San Juan.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la Valoración de estudio de Bioequivalencia de Setralina 100 mg y bioexención de la concentración de 50 mg por medio de perfiles de disolución comparativa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia en la concentración de 100 mg, con el producto Zolof de Pfizer S.A.S. y los perfiles de disolución para la concentración de 50 mg

### 3.2.6. **BENVIDA® (LACOSAMIDA) 10 g/mL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20089163  
Radicado : 2015016105  
Fecha : 13/02/2015  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
Fabricante : Ucb Pharma S.A

Composición: Cada mL solución para infusión contiene 10 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Benvida® está indicado como terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto antiepiléptico Benvida® Solución para Infusión, con el fin de solicitar posteriormente su Registro Sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el producto de referencia no requiere presentar estudio farmacocinéticos, teniendo en cuenta que se trata de una solución para infusión y que no contiene excipientes problemáticos. Por lo anterior, la Sala recomienda continuar con el trámite de Registro Sanitario, para el producto de la referencia.

### 3.2.7. ANASPLAS

Expediente : 20071514  
Radicado : 2015014842  
Fecha : 11/02/2015  
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1 mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años.
- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.

No se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno.

**Contraindicaciones:**

En mujeres premenopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20mL/minuto), en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.

Los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último.

Advertencia: No se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar del Estudio Farmacocinético del producto Anastrozol 1 mg Tabletas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos para el producto de la referencia, teniendo en cuenta la diferencia en la concentración del laurilsulfato de sodio en la formulación del producto de evaluación, excipiente que puede modificar notablemente su comportamiento farmacocinético con respecto al del innovador.

**3.2.8. METHOVEN®**

Expediente : 20072744  
Radicado : 2015017382 / 2014036612  
Fecha : 17/02/2014  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Celon Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene metotrexato 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Enfermedades neoplásicas

Las tabletas de metotrexato se indican en el tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mole hidatidiforme. El metotrexato se usa solo o en combinación con otros agentes contra el cáncer en el tratamiento de cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada, de células T cutáneo linfoma y cáncer de pulmón, de células escamosas y en particular tipos de células pequeñas. El metotrexato también se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de etapa avanzada de linfomas no Hodgkin.

#### Psoriasis

En la psoriasis el metotrexato está indicado en el control sintomático de psoriasis severa, recalcitrante, incapacitante que no es adecuadamente sensible a otras formas de terapia, pero sólo cuando el diagnóstico se ha establecido, como por biopsia y / o después de la consulta dermatológica.

#### Artritis reumatoide

Las tabletas de metotrexato se indican en el manejo de los adultos seleccionados con artritis reumatoide severa, activa (criterios ARC), o niños con artritis poliarticular juvenil reumatoide activa, que han tenido una respuesta terapéutica insuficiente a, o son intolerantes a, un tratamiento adecuado de la terapia de primera línea incluyendo dosis completa de agentes no esteroides anti-inflamatorios (AINE).

**Contraindicaciones:** El metotrexato puede causar la muerte o efectos fetales teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada. El metotrexato está contraindicado en mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas sólo cuando el beneficio potencial supera el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que se descarte el embarazo, deben ser totalmente informadas sobre el grave riesgo para el feto en caso de quedar embarazada durante el tratamiento. El embarazo debe ser evitado si cualquiera de las partes está recibiendo metotrexato; durante y por un mínimo de tres meses después de la terapia para los pacientes de sexo masculino, y durante y por lo menos un ciclo ovulatorio después de la terapia para los pacientes femeninos. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide con alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad crónica del hígado no deben recibir metotrexato. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tienen discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, no deben recibir metotrexato. Los pacientes con una hipersensibilidad conocida a metotrexato no deben recibir la droga.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Producto Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015000582 generado del concepto emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.2., en el sentido de allegar el tamaño de lote utilizado en el ensayo y los resultados de la prueba de potencia y de las pruebas de exactitud y precisión interensayo. Así mismo solicita la aprobación del inserto versión 1 de Febrero de 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia.

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1 de Febrero de 2014 para el producto de la referencia.**

### 3.2.9. KIVEXA

Expediente : 19954549  
Radicado : 2015019786  
Fecha : 20/02/2015  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de evaluación de la Bioequivalencia de Kivexa (Abacavir/Lamivudina) en comparación con tratamientos en monoterapia con Abacavir 300 mg y Lamivudina 150 mg con el fin de proceder con el trámite de renovación del producto Kivexa Tabletas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos presentados para el producto de la referencia.

**3.2.10. EXPOMETIL 0.1 mg**

Expediente : 20089437  
Radicado : 2015019176  
Fecha : 19/02/2015  
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada tableta contiene betametildigoxina 0.104mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Cardiotónico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, taquicardia ventricular. Taquicardia ventricular. Adminístrese con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco, miocarditis aguda, en daño de la función renal o cuando se administran tiazidas diuréticas, la dosis debe ser cuidadosamente controlada. No debe administrarse concomitante con calcio, extracto de paratiroides y vitamina D.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar el estudio de bioequivalencia de beta-metildigoxina tableta 0.1 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos comparativos para el producto de la referencia, con el producto Lanitop de Altea Farmacéutica S.A.

**3.2.11. COSAMIDE**

Expediente : 20089475  
Radicado : 2015019698  
Fecha : 20/02/2015

Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos del producto Cosamide (Lacosamida) Tabletas cubiertas 50mg, 100mg, 150mg y 200mg; para solicitud de registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta que el principio activo lacosamida cuenta con protección de datos de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002 y este producto no cuenta con estudios clínicos propios.

**3.2.12. ÁCIDO MICOFENÓLICO TABLETAS GASTRORRESISTENTES  
180mg/360mg**

Expediente : 20089478  
Radicado : 2015019732  
Fecha : 20/02/2015  
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición: Cada tabletas gastrorresistentes contiene 180 mg, 360 mg de ácido micofenólico

Forma farmacéutica: Tableta Gastrorresistente

Indicaciones: Indicado en asociación con Ciclosporina y corticoides en profilaxis y tratamiento del rechazo del trasplante para pacientes receptores de alotrasplantes renales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Micofenolato Sódico, al Ácido Micofenólico, al Micofenolato de Moferilo o a cualquiera de los excipientes. Elevado riesgo de formación de linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente las de la piel. Depresión del sistema inmunitario con elevada susceptibilidad a la infección. Los pacientes con enfermedad grave y activa del aparato digestivo deben tratarse con cautela. No debe utilizarse durante el embarazo salvo en caso estrictamente necesario. No ha de ser utilizado por madres lactantes salvo que se justifique claramente tras sopesar los riesgos y los beneficios. No administrar concomitantemente con la Colestiramina y fármacos que interfieran en la circulación entero-hepática. Precaución con el uso simultáneo de la Azatioprina, el Aciclovir y de los antiácidos que contengan Hidróxidos de Aluminio o Magnesio.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la Evaluación de estudios farmacocinéticos para el producto Ácido Micofenólico Tabletas Gastrorresistentes 180mg y 360mg, para solicitud de registro sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios de bioequivalencia con el producto de la referencia establecido por la Sala mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1.

**Adicionalmente, se recuerda allegar perfiles de disolución para la concentración de 360 mg**

### 3.2.13. METOCARDIOL

Expediente : 20081171  
Radicado : 2015019019 / 2014102370  
Fecha : 2014/08/15  
Interesado : Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato equivalente a metoprolol tartrato 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, incluyendo supraventriculares. Tratamiento del infarto agudo del miocardio y terapia post-infarto. Profilaxis de la migraña y la falla cardíaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metoprolol y sus derivados. Bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado. Falla cardíaca no compensada. Bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. No debe administrarse en caso de sospecha de infarto con frecuencia cardíaca menor de 45 latidos/minuto. Intervalo PQ > 0.24 segundos o presión arterial sistólica < 100 mmHg.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2015001352, generado del concepto emitido en el Acta No. 21 del 2014, numeral 3.2.12., en el sentido de indicar que no se solicitó intercambiabilidad con el producto considerado innovador Tropló XL. Por tanto se solicita validar el estudio de biodisponibilidad de Metocardiol, que ha respetado las Buenas Prácticas Clínicas y se ha demostrado que su forma farmacéutica tiene un perfil de liberación prolongada y en los estudios de equivalencia in vitro se adapta a formulaciones similares del mercado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia, ya que tratándose de un producto de liberación prolongada un estudio in vitro es insuficiente para demostrar su comportamiento farmacocinético. Por otro lado, se recuerda que el estudio in vivo debe ser comparativo con el innovador.

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.3.1. PROCORALAN 5 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PROCORALAN 7.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19983736/19983733  
Radicado : 2015008106/2015008107  
Fecha : 2015/01/28  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

### Composición:

Cada tableta contiene ivabradina clorhidrato equivalente a 5 mg de ivabradina  
Cada tableta contiene ivabradina clorhidrato equivalente a 7,5 mg de ivabradina

Forma farmacéutica: Tableta

### Indicaciones:

Procoralan 5 mg: Coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq$  a 70 LPM. Alternativo para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueadores.

Procoralan 7.5 mg: Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal. Ivabradina está indicada en pacientes que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueantes y cuya frecuencia cardiaca es  $>60$  IPM.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por minuto antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave (90/50 mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo a-v de 3er grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo p450 3a4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona

-Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento.

Embarazo: no existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia: los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada durante el periodo de lactancia.

Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad: los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra.

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 terapéuticas
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
- Reacciones adversas
- Propiedades farmacodinámicas
- Inserto versión 11.2014
- Resumen de las características del producto versión 11.2014

Nueva Dosificación:

Para las diferentes dosificaciones, se encuentran disponibles comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg y 7,5 mg de ivabradina.

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardiaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

La dosis inicial de ivabradina no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes menores de 75 años. Después de tres a cuatro semanas de tratamiento, si el paciente

sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm, la dosis puede incrementarse a la siguiente dosis mayor en pacientes que estén recibiendo 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina.

Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso la dosis más baja de 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg, dos veces al día). Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada. El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica:

El tratamiento sólo debe iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

La dosis inicial habitual recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de dos semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 7,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día) si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión.

Si la frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior siguiente en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardíaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico.

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Por tanto, la ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ivabradina en niños menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Forma de administración:

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente

- Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm. Ivabradina está indicada:

- En adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes.
- O en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante.

#### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Ivabradina está indicada en la insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera

#### - Modificación Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 70 latidos por minuto antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave ( $< 90/50$  mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3<sup>er</sup> grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

#### Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática

Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular).

Medición de la frecuencia cardiaca:

Dado que la frecuencia cardiaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardiaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardiaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardiaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardiaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.

Arritmias cardíacas:

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I.

Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado:

Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja:

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Combinación con bloqueantes de canales de calcio:

El uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica:

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. La ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus:

No se recomienda el uso de ivabradina inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos en estas situaciones.

Función visual:

Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso:

Pacientes con hipotensión:

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg)

#### Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas:

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial:

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado.

#### Excipientes:

Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

#### Interacciones farmacodinámicas:

Uso concomitante no recomendado:

Medicamentos que prolongan el intervalo QT:

- Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
- Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

Uso concomitante con precaución:

Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Interacciones farmacocinéticas:

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

Contraindicación del uso concomitante:

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir,

ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. El uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos está contraindicado.

Uso concomitante no recomendado:

Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Uso concomitante con precauciones:

- Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Otros usos concomitantes:

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafilo, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos principales de fase III los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de

seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Población pediátrica:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 45.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa

	Poco frecuentes*	Diplopía
		Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1 <sup>er</sup> grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares
		Fibrilación auricular
	Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares
Muy raras	Bloqueo A-V de 2 <sup>o</sup> grado, bloqueo A-V de 3 <sup>er</sup> grado	
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
		Estreñimiento
		Diarrea
		Dolor abdominal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema
		Erupción cutánea
	Raras*	Eritema
		Prurito
		Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
		Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
	Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre
		Intervalo QT prolongado en el ECG

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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 a través del sistema nacional de notificación.

- Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB17.

Mecanismo de acción:

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente  $I_f$  del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

Ivabradina también puede interactuar con la corriente  $I_h$  retiniana, que se asemeja mucho a la corriente  $I_f$  cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (ej. cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente  $I_h$  por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fenómenos luminosos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

#### Efectos farmacodinámicos:

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dosis dependiente. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm.

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inotrope negativo) ni la repolarización ventricular:

- 2 en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;
- 3 la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30% al 45%).

#### Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cinco ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de

4.111 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.617 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg, dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio, se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administradas dos veces al día, resultó uniforme a lo largo de los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica de la ivabradina, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas.

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 889 pacientes, la ivabradina añadida a atenolol 50 mg una vez al día mostró una eficacia adicional en todos los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la ivabradina añadida a amlodipino no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral), mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 después de la toma oral).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras la suspensión brusca del mismo. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica), tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.

La eficacia antianginosa y antiisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Se llevó a cabo un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, llamado BEAUTIFUL, en 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (LVEF<40%), añadido a un tratamiento de base óptimo con un 86,9% de los pacientes recibiendo beta-bloqueantes. La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardiaca de nueva aparición o agravamiento de la existente. El estudio no mostró diferencia en el objetivo compuesto primario en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina: placebo 1,00, p=0,945).

En un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en la randomización (n=1507), no se identificó ningún problema de seguridad en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

El estudio SIGNIFY, un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria y sin insuficiencia cardiaca clínica (FEVI > 40%), añadido a un tratamiento de base óptimo.

Se utilizó una posología más alta que la autorizada (dosis inicial 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad  $\geq$  75 años) y aumento de dosis hasta 10 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal. El estudio no mostró diferencia en la variable compuesta primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Se notificó bradicardia en 17,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina (2,1% en el grupo placebo). El 7,1% de los pacientes recibieron verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4 durante el estudio.

Se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta primaria en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina (CCS Clase II o mayor) antes de iniciar el tratamiento (n=12.049) (tasas anuales 3,4% versus 2,9%, riesgo relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), pero no en el subgrupo de la

población general con angina CCS Clase  $\geq$  I (n=14.286) (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

El estudio SHIFT fue un ensayo a gran escala multicéntrico, internacional, randomizado doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con ICC crónica estable (durante  $\geq$  4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI  $\leq$  35%) y una frecuencia cardíaca en reposo  $\geq$  70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento estándar que incluía beta-bloqueantes (89%), inhibidores de la ECA y / o antagonistas de la angiotensina II (91%), diuréticos (83%), y fármacos antialdosterona (60%). En el grupo de la ivabradina, el 67% de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18% en la variable de valoración principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) que se ponía de manifiesto en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%. Los resultados en la variable de valoración principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7%) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1%).

Efecto del tratamiento sobre la variable de valoración principal combinada, sus componentes y variables de valoración secundarias

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [IC 95%]	Valor de p
Variable de valoración principal combinada	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001

Componentes de la variable de valoración principal combinada:	449 (13,85)	491	0,91	0,128
- Muerte CV	514 (15,86)	(15,04)	[0,80;	<0,0001
- Hospitalización por agravamiento de la IC		672	1,03]	
		(20,59)	0,74	
			[0,66;	
			0,83]	
Otras variables de valoración secundarias:	503 (15,52)	552	0,90	0,092
- Muerte por todas las causas	113 (3,49)	(16,91)	[0,80;	0,014
- <b>Muerte por IC</b>	1231	151	1,02]	0,003
- <b>Hospitalización por cualquier causa</b>	(37,98)	(4,63)	0,74	
- <b>Hospitalización por cualquier causa CV</b>	977 (30,15)	1356	[0,58;0	0,0002
		(41,54)	,94]	
			0,89	
		1122	[0,82;0	
		(34,38)	,96]	
			0,85	
			[0,78;	
			0,92]	

La reducción en la variable de valoración principal se observó de manera uniforme independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm ( $n = 4150$ ), se observó una mayor reducción en la variable de valoración principal combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,85] -  $p < 0,0001$ ) y en las otras variables de valoración secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] -  $p = 0,0109$ ) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] -  $p = 0,0166$ ). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina está acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable de valoración principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con beta-bloqueantes (hazard ratio: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]. En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm y tratados con el objetivo de dosis recomendada de beta-bloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (hazard ratio: 0,97, IC 95% [0,74;1,28] y en otras variables de valoración

secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado, mejoraron 887 (28%) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24%) de los pacientes tratados con placebo ( $p = 0,001$ ).

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la angina de pecho.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones terapéuticas**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**
- **Reacciones adversas**
- **Propiedades farmacodinámicas**
- **Inserto versión 11.2014**
- **Resumen de las características del producto versión 11.2014**

**Nueva Dosificación:**

Para las diferentes dosificaciones, se encuentran disponibles comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg y 7,5 mg de ivabradina.

**Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable**

Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

La dosis inicial de ivabradina no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes menores de 75 años. Después de tres a cuatro semanas de tratamiento,

si el paciente sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm, la dosis puede incrementarse a la siguiente dosis mayor en pacientes que estén recibiendo 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina.

Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso la dosis más baja de 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg, dos veces al día). Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada. El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

#### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica:

El tratamiento sólo debe iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

La dosis inicial habitual recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de dos semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 7,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día) si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión.

Si la frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior siguiente en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardíaca en reposo aumenta de forma persistente por encima

de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:**

En pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico.

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Por tanto, la ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica.

**Población pediátrica:**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ivabradina en niños menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

**Forma de administración:**

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente

**- Indicaciones terapéuticas:**

**Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable**

Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm. Ivabradina está indicada:

- En adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes.
- O en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante.

#### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Ivabradina está indicada en la insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera

#### - Modificación Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 70 latidos por minuto antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave ( $< 90/50$  mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3<sup>er</sup> grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

## **Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática**

**Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular).**

### **Medición de la frecuencia cardíaca:**

**Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis.**

### **Arritmias cardíacas:**

**La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.**

**En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).**

**Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen. Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.**

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

**Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado:**

Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado

**Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja:**

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

**Combinación con bloqueantes de canales de calcio:**

El uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

**Insuficiencia cardíaca crónica:**

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. La ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

**Ictus:**

No se recomienda el uso de ivabradina inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos en estas situaciones.

**Función visual:**

Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año

no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

#### Precauciones de uso:

##### Pacientes con hipotensión:

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg)

##### Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas:

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

##### Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

##### Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial:

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado.

### Excipientes:

Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

### Interacciones farmacodinámicas:

#### Uso concomitante no recomendado:

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT:

- Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
- Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

#### Uso concomitante con precaución:

Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

### Interacciones farmacocinéticas:

#### Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden

interaccionar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

#### **Contraindicación del uso concomitante:**

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

**Inhibidores moderados del CYP3A4:** estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. El uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos está contraindicado.

#### **Uso concomitante no recomendado:**

**Zumo de pomelo:** la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

#### **Uso concomitante con precauciones:**

- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- **Inductores del CYP3A4:** los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de

ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

#### Otros usos concomitantes:

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos principales de fase III los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

#### Población pediátrica:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### - Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad:

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 45.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

#### Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras

( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes*	Diplopía Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1 <sup>er</sup> grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares
	Fibrilación auricular	
Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares	
Muy raras	Bloqueo A-V de 2 <sup>o</sup> grado, bloqueo A-V de 3 <sup>er</sup> grado	
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
		Estreñimiento
		Diarrea
		Dolor abdominal*
Trastornos de la piel y del	Poco frecuentes*	Angioedema

tejido subcutáneo	Raras*	Erupción cutánea
		Eritema
		Prurito
		Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
		Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
	Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre
		Intervalo QT prolongado en el ECG

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo. En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes

tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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 a través del sistema nacional de notificación.

#### - Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB17.

#### Mecanismo de acción:

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente  $I_f$  del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

Ivabradina también puede interactuar con la corriente  $I_h$  retiniana, que se asemeja mucho a la corriente  $I_f$  cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (ej. cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente  $I_h$  por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fenómenos luminosos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

#### Efectos farmacodinámicos:

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dosis dependiente. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos

veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm.

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inotropeo negativo) ni la repolarización ventricular:

- 4 en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;
- 5 la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30% al 45%).

#### Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cinco ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de 4.111 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.617 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg, dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio, se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administradas dos veces al día, resultó uniforme a lo largo de los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica de la ivabradina, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas.

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 889 pacientes, la ivabradina añadida a atenolol 50 mg una vez al día mostró una eficacia adicional en todos los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la ivabradina añadida a amlodipino no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral), mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 después de la toma oral).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras la suspensión brusca del mismo. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica), tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.

La eficacia antianginosa y antiisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Se llevó a cabo un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, llamado BEAUTIFUL, en 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (LVEF<40%), añadido a un tratamiento de base óptimo con un 86,9% de los pacientes recibiendo beta-bloqueantes. La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardiaca de nueva aparición o agravamiento de la existente. El estudio no mostró diferencia en el objetivo compuesto primario en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina: placebo 1,00, p=0,945).

En un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en la randomización (n=1507), no se identificó ningún problema de seguridad en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

El estudio SIGNIFY, un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria y sin insuficiencia cardiaca clínica (FEVI > 40%), añadido a un tratamiento de base óptimo.

Se utilizó una posología más alta que la autorizada (dosis inicial 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad  $\geq$  75 años) y aumento de dosis hasta 10 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal. El estudio no mostró diferencia en la variable compuesta primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Se notificó bradicardia en 17,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina (2,1% en el grupo placebo). El 7,1% de los pacientes recibieron verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4 durante el estudio.

Se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta primaria en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina (CCS Clase II o mayor) antes de iniciar el tratamiento (n=12.049) (tasas anuales 3,4% versus 2,9%, riesgo relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), pero no en el subgrupo de la población general con angina CCS Clase  $\geq$  I (n=14.286) (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

El estudio SHIFT fue un ensayo a gran escala multicéntrico, internacional, randomizado doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con ICC crónica estable (durante  $\geq$  4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI  $\leq$  35%) y una frecuencia cardiaca en reposo  $\geq$  70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento estándar que incluía beta-bloqueantes (89%), inhibidores de la ECA y / o antagonistas de la angiotensina II (91%), diuréticos (83%), y fármacos antialdosterona (60%). En el grupo de la ivabradina, el 67% de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos

de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18% en la variable de valoración principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) que se ponía de manifiesto en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%. Los resultados en la variable de valoración principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7%) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1%).

**Efecto del tratamiento sobre la variable de valoración principal combinada, sus componentes y variables de valoración secundarias**

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [IC 95%]	Valor de p
<b>Variable de valoración principal combinada</b>	<b>793 (24,47)</b>	<b>937 (28,71)</b>	<b>0,82 [0,75; 0,90]</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Componentes de la variable de valoración principal combinada:</b>				
- Muerte CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalización por agravamiento de la IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
<b>Otras variables de valoración secundarias:</b>				
- Muerte por todas las causas	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Muerte por IC	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Muerte por IC	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,74 [0,58; 0,94]	0,0002

<b>Hospitalización por cualquier causa</b>	<b>977 (30,15)</b>	<b>1122 (34,38)</b>	<b>0,89 [0,82; 0,96]</b>	
<b>- Hospitalización por cualquier causa CV</b>			<b>0,85 [0,78; 0,92]</b>	

La reducción en la variable de valoración principal se observó de manera uniforme independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm (n = 4150), se observó una mayor reducción en la variable de valoración principal combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,85] - p <0,0001) y en las otras variables de valoración secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - p = 0,0109) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] - p = 0,0166). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina está acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable de valoración principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con beta-bloqueantes (hazard ratio: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]. En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm y tratados con el objetivo de dosis recomendada de beta-bloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (hazard ratio: 0,97, IC 95% [0,74;1,28] y en otras variables de valoración secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado, mejoraron 887 (28%) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24%) de los pacientes tratados con placebo (p = 0,001).

### 3.3.2. GLYPRESSIN® 1 mg

Expediente : 19979420  
Radicado : 2013130404/2014102975

Fecha : 2014/08/19  
Interesado : Biopas Laboratories

Composición: Cada vial contiene 1 mg de terlipresina acetato equivalente a 0,86 mg de terlipresina base

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Varices esofágicas sangrantes.

Contraindicaciones: Embarazo, shock séptico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014004850, generado por concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación del inserto Octubre/2013
- Aprobación de información para prescribir Octubre/2013

Nuevas Indicaciones:

Varices Esofágicas Sangrantes y tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

**Varices Esofágicas Sangrantes y tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 en pacientes candidatos a trasplantes hepaticos**

En cuanto al inserto y la Información para prescribir, la Sala considera que se deben ajustar a las indicaciones conceptuadas.

### 3.3.3. KIOVIG®

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



Expediente : 19975421  
Radicado : 2015017632  
Fecha : 2015/02/17  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de inmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina g)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- \* Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia.
  - Inmunodeficiencia variable común.
  - Inmunodeficiencia severa combinada.
  - Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
  
- \* Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.
  
- \* Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki.
  
- \* Trasplante de médula ósea alogénica.
- \* Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal NMM.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de inmunodeficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

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

-Modificación de Indicaciones:

- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
  - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia

- Inmunodeficiencia variable común
  - Inmunodeficiencia severa combinada
  - Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
  - Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
  - Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.
  - Trasplante de médula ósea alogénica.
  - Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM.
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)”

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:**
  - **Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia**
  - **Inmunodeficiencia variable común**
  - **Inmunodeficiencia severa combinada**
  - **Síndrome de Wiskott Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.**
- **Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.**
- **Inmunomodulación en: púrpura trombocitopénico primario idiopático. En niños o adultos con alto riesgo de sangrado o previo a intervención quirúrgica para corregir el conteo de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki.**
- **Trasplante de médula ósea alogénica.**
- **Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM**
- **Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)**

### 3.3.4. ROCEFÍN® POLVO ESTERIL PARA RECONSTITUIR A INYECCION DE 500 mg.

## ROCEFİN® POLVO ESTERIL PARA INYECCIÓN 1g.

Expediente : 9709/21382  
Radicado : 2014171576/2014171570  
Fecha : 2014/12/19  
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

### Composición:

Cada vial contiene 596,5 mg de ceftriaxona en forma de sal disodica. 3,5 H<sub>2</sub>O equivale a 500 mg de ceftriaxona

Cada vial contiene ceftriaxona disódica 3.5 H<sub>2</sub>O equivalente a 1000 mg de ceftriaxona

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Agente alternativo en infecciones graves del tracto respiratorio, urinario, meningitis y streptococcus pneumoniae, septicemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas. Puede causar reacción de hipersensibilidad cruzada con las penicilinas. Primer trimestre de embarazo.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones
- Inserto versión Julio 2014 CDS 6.0
- Información para prescribir versión Julio 2014 CDS 6.0

### Nuevas Indicaciones:

Sepsis, meningitis, borreliosis de Lyme diseminada (fases precoz y tardía de la enfermedad), infecciones abdominales (peritonitis, infecciones biliares y gastrointestinales), infecciones de huesos, articulaciones, tejidos blandos, piel y heridas, infecciones en pacientes con alteración de los mecanismos de defensa, infecciones renales y urinarias, infecciones respiratorias, en particular neumonías e infecciones de garganta, nariz y oídos, infecciones genitales, incluida la gonorrea, además, profilaxis antiinfecciosa en el perioperatorio

## Nuevas Contraindicaciones

\* Hipersensibilidad: Rocefin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona.

\* Lidocaína: Antes de la inyección I.M. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía I.V.

\*Neonatos prematuros: Rocefin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).

\*Neonatos con hiperbilirrubinemia: Los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios in vitro se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.

\* Neonatos y soluciones I.V. que contienen calcio: Rocefin está contraindicado en los neonatos ( $\leq 28$  días) si necesitan –o se supone que necesitarán– tratamiento con soluciones I.V. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica. Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido Rocefin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para Rocefin y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión I.V. Se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le habían administrado Rocefin y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones**

#### **Nuevas Indicaciones:**

**Rocefin está indicado para el tratamiento de infecciones graves producidas por gérmenes sensibles, localizadas en el tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos, sistema nervioso central, huesos y articulaciones, intraabdominales (gastrointestinales y biliares), septicemia y profilaxis quirúrgica.**

#### **Nuevas Contraindicaciones**

**\* Hipersensibilidad: Rocefin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la ceftriaxona, a cualquiera de sus excipientes o a cualquier otra cefalosporina. Los pacientes que hayan tenido anteriormente reacciones de hipersensibilidad a la penicilina o a otros betalactámicos pueden tener mayor riesgo de hipersensibilidad a la ceftriaxona.**

**\*Neonatos prematuros: Rocefin está contraindicado en neonatos prematuros hasta una edad posmenstrual de 41 semanas (edad gestacional + edad cronológica).**

**\*Neonatos con hiperbilirrubinemia: Los neonatos con hiperbilirrubinemia no deben ser tratados con ceftriaxona. En estudios in vitro se ha evidenciado que la ceftriaxona puede desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica, con el consiguiente riesgo de encefalopatía bilirrubínica en estos pacientes.**

**\* Neonatos y soluciones I.V. que contienen calcio: Rocefin está contraindicado en los neonatos ( $\leq 28$  días) si necesitan –o se supone que necesitarán– tratamiento con soluciones I.V. que contengan calcio, incluidas las infusiones continuas para nutrición parenteral, dado el riesgo de que se produzcan precipitados de ceftriaxona cálcica.**

**Se ha notificado un pequeño número de casos de desenlace fatal en neonatos que habían recibido Rocefin y líquidos con calcio, en los que se observó un material cristalino en los pulmones y los riñones al realizar la autopsia. En algunos de estos casos se utilizó la misma vía intravenosa de infusión para Rocefin y los líquidos con calcio y en algunos se observó un precipitado en la vía de infusión I.V. Se ha descrito al menos el fallecimiento de un neonato al que se le**

habían administrado Rocefin y líquidos con calcio en diferentes momentos y por vías intravenosas distintas; en este neonato no se observó material cristalino en la autopsia. No se han notificado casos similares en pacientes que no fueran neonatos.

\* Lidocaína: Antes de la inyección I.M. de ceftriaxona, cuando se use una solución de lidocaína como disolvente, se debe descartar que existan contraindicaciones para usar la lidocaína. Las soluciones de ceftriaxona que contengan lidocaína nunca deben administrarse por vía I.V.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar reenviar el inserto y la información para prescribir a la información conceptuada.

### 3.3.5. REVLIMID® 5 mg CÁPSULAS

Expediente : 19999701  
Radicado : 2014062203/2015011631  
Fecha : 2015/02/05  
Interesado : Tecnofarma S.A.

Composición:  
Cada cápsula contiene 5 mg de lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal. Acontecimiento tromboémbolicas arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014010654, generado por concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2014, numeral 3.3.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Aprobación de inserto versión 3 de Mayo de 2014

Nuevas Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5Q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior. Linfoma de células del manto (LCM), cuya enfermedad haya recaído progresado después de dos tratamientos previos, uno de los cuales haya incluido bortezomib.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación para Linfoma de células del manto (LCM) para el producto de la referencia, por cuanto la información allegada es insuficiente para determinar la eficacia y seguridad en dicha indicación, teniendo en cuenta que los resultados de los estudios (EMERGE y SPRINT), presentan alta variabilidad en la respuesta de los pacientes y no son concluyentes para determinar la duración de la misma y la conveniencia de la formulación oral. Asimismo, hace falta determinar la consistencia de la información sobre la respuesta de los pacientes con deshidrogenasa láctica elevada.

**3.3.6. HYDROXYUREA 500 mg CAPSULAS**

Expediente : 19901625  
Radicado : 2015019100  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 500 mg de hidroxurea (hidroxicarbamida)

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello, excluyendo el labio.

Contraindicaciones: Depresión de la medula ósea, embarazo, lactancia adminístrese con precaución en pacientes con daño en la función renal, anemia preexistente y en ancianos. Debe ser considerado el riesgo beneficio cuando se presenten los siguientes problemas médicos: varicela, herpes, zoster, neutropenia e infección.

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

- Modificación de Indicaciones

Nuevas Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la Trombocitemia Esencial y de la Policitemia Vera

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

**Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la Trombocitemia Esencial y de la Policitemia Vera**

### 3.3.12. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCÓCICA, 13 VALENTE (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362  
Radicado : 2014156748 / 2014019329 / 2014172117  
Fecha : 27/11/2014  
Interesado : Hospira Limitada

Composición: Cada 0,5 mL de suspensión inyectable contiene 2,2 µg de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4.4 µg del serotipo 6B; 32 µg de proteína transportadora CMR 197.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 18 años de edad y mayores está indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*. En personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.3.5., en el sentido de solicitar reconsiderar el concepto emitido en el trámite de ampliación del grupo etario de 18 a 49 años de edad, por cuanto se limita un beneficio previamente aprobado para el grupo de adultos mayores de 50 años (Acta 12 de 2011, numeral 3.3.6), en los cuales el principal factor de riesgo es la edad.

Por tanto el interesado solicita la aprobación de los siguientes puntos:

- Modificación del grupo etario
  - Modificación de las indicaciones
  - IPP basada en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013
  - Inserto basado en CDS versión 15.0 de Diciembre 12 de 2013
- Modificación de grupo etario e indicaciones

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes: Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus.

Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio por parte de los comisionados.**

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### 3.4.1. LUPRON® DEPOT 30 mg LUPRON® DEPOT 3,75 mg

Expediente : 20018782/39428 / 19995036 / 25996  
Radicado : 2015009797/2015009799 / 2015009801 / 2015009802  
Fecha : 2015/02/02

Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada (camara con polvo liofilizado) contiene 30 mg de leuprolida acetato

Cada cámara contiene 3,75 mg de acetato de leuprolide (microesferas)

Forma farmacéutica:

Polvo esteril para reconstituir a suspensión inyectable

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la endometriosis o leiomiomatosis uterina, coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado sin tratamiento quirúrgico, y para el manejo de la pubertad precoz. Tratamiento del cáncer de seno en mujeres pre y perimenopausicas que requieren terapia hormonal.

Tratamiento del cáncer de próstata, siempre que sea necesaria la reducción de los valores de testosterona a niveles de castración

Contraindicaciones: El acetato de leuprolide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a acetato de leuprolide, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes.

Se han reportado casos aislados de anafilaxis con la formulación mensual de acetato de leuprolide.

Acetato de leuprolide está contraindicado en mujeres que estén o puedan estar embarazadas mientras reciben el medicamento. Existe la posibilidad que puedan ocurrir anomalías fetales y aborto espontáneo, si se administra el medicamento durante el embarazo.

Acetato de leuprolide no debe ser administrado en mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

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

- Modificación en Precauciones o advertencias
- Interacciones fármaco-fármaco
- Inserto versión CCDS 03671114; Noviembre 2014
- Información para prescribir versión CCDS 03671114; Noviembre 2014

-Modificación en Precauciones o advertencias:

Lupron® 5 mg/mL Inyectable:

Nuevas Advertencias y precauciones

➤ Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos. Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

▪ Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipogonadotrófico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de Acetato de Leuprolide.

▪ Convulsiones

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

➤ Hombres

▪ Cáncer de próstata

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden

desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

#### Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato. Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por

ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibitulida), metadona, moxifloxacin, antipsicóticos, etc.

▪ Pruebas de laboratorio:

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

➤ Mujeres:

▪ Reproducción asistida

Se debe hacer la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida, bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con enfermedad de ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una excesiva respuesta folicular. En caso de hiperestimulación del ovario, la administración de la gonadotropina se debe interrumpir por unos pocos días, mientras se continúa el tratamiento con Acetato de Leuprolide, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de Acetato de Leuprolide – gonadotropinas, administrada a la misma dosis, puede variar de una mujer a otra y entre ciclos en la misma mujer.

▪ Inyección de Acetato de Leuprolide:

Los pacientes con alergias conocidas al alcohol bencílico, un excipiente del vehículo del medicamento, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad, usualmente local, en la forma de eritema y induración en el sitio de aplicación de la inyección.

Lupron® Depot 3,75 mg y Lupron® Depot 11.25 mg:

Nuevas Advertencias y precauciones:

Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hip-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de Acetato de Leuprolide.

- Convulsiones

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- Hombres

- Cáncer de próstata

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de

Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

#### Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

- Pruebas de laboratorio

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- Mujeres
  - Endometriosis, fibromas uterinos

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentaron temporalmente arriba del valor basal debido al efecto fisiológico del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los días iniciales de la terapia, pero éstos se atenuarán con la terapia continuada a dosis adecuadas. No obstante, se ha reportado un fuerte sangrado vaginal que requiere intervención médica o quirúrgica, con la terapia continuada en el tratamiento del leiomioma submucoso.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- Niños

El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada, pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de control inadecuado incluyen el regreso de signos puberales tales como las menstruaciones, desarrollo de las mamas y crecimiento testicular.

Las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción gonadal del esteroide se desconocen, pero pueden incluir un compromiso posterior de la estatura adulta.

- Pruebas de laboratorio

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide, uno a dos meses después del comienzo de la terapia con una prueba de estimulación de la GnRH y con los niveles del esteroide sexual. La medición de la progresión de la edad ósea debe hacerse cada 6 a 12 meses.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

Lupron® Depot 30 mg:

Nuevas Advertencias y precauciones:

- Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos. Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

- Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide.

- Convulsiones

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

➤ Hombres

- Cáncer de próstata

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del

tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato. Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

- Pruebas de laboratorio:

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

-Interacciones fármaco-fármaco:

Todas las formulaciones

No se hab realizado estudios de interacción fármaco-fármaco, basados en la farmacocinética, con Leuprorelina acetato, No obstante, debido a que Leuprorelina acetato es un péptido que se degrada principalmente con la peptidasa y no con las enzimas del citocromo P-450, como se observó en estudios específicos, y el fármaco solo se liga a las proteínas del plasma alrededor del 46%, no sería de esperar que ocurriesen interacciones con el fármaco.

Interacciones fármaco-pruebas de laboratorio

Las administración de la suspensión depot de Leuprorelina acetato a mujeres resulta en supresión del sistema pituitario-gonadal.

La función normal usualmente se reestablece dentro de los 3 meses siguientes de haber discontinuado el tratamiento con la suspensión depot de Leuprorelina acetato. Por consiguiente, pueden ser confusas las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotropicas de la pituitaria y de las funciones gonadales, realizadas durante el tratamiento y hasta por 3 meses después de haber discontinuado la suspensión depot de Leuprorelina acetato.

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

- **Modificación en Precauciones o advertencias**
- **Interacciones fármaco-fármaco**

**Nuevas Precauciones o advertencias:**

**Lupron® 5 mg/mL Inyectable:**

- **Todas las poblaciones**

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

▪ **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de Acetato de Leuprolide.

▪ **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

➤ **Hombres**

▪ **Cáncer de próstata**

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

#### Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

▪ **Pruebas de laboratorio:**

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

➤ **Mujeres:**

▪ **Reproducción asistida**

Se debe hacer la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida, bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con enfermedad de ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una excesiva respuesta folicular. En caso de hiper-estimulación del ovario, la administración de la gonadotropina se debe interrumpir por unos pocos días, mientras se continúa el tratamiento con Acetato de Leuprolide, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de Acetato de Leuprolide – gonadotropinas, administrada a la misma dosis, puede variar de una mujer a otra y entre ciclos en la misma mujer.

▪ **Inyección de Acetato de Leuprolide:**

Los pacientes con alergias conocidas al alcohol bencílico, un excipiente del vehículo del medicamento, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad, usualmente local, en la forma de eritema e induración en el sitio de aplicación de la inyección.

Lupron® Depot 3,75 mg y Lupron® Depot 11.25 mg:

**Nuevas Advertencias y precauciones:**

**Todas las poblaciones**

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de Acetato de Leuprolide.

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- **Hombres**

- **Cáncer de próstata**

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a

parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

#### Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

- Pruebas de laboratorio

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales

o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- **Mujeres**
  - Endometriosis, fibromas uterinos

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentaron temporalmente arriba del valor basal debido al efecto fisiológico del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los días iniciales de la terapia, pero éstos se atenuarán con la terapia continuada a dosis adecuadas. No obstante, se ha reportado un fuerte sangrado vaginal que requiere intervención médica o quirúrgica, con la terapia continuada en el tratamiento del leiomioma submucoso.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de Acetato de Leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolide, es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. Acetato de Leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Niños**

El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada, pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de control inadecuado incluyen el regreso de signos puberales tales como las menstruaciones, desarrollo de las mamas y crecimiento testicular. Las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción gonadal del esteroide se desconocen, pero pueden incluir un compromiso posterior de la estatura adulta.

- Pruebas de laboratorio

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide, uno a dos meses después del comienzo de la terapia con una prueba de estimulación de la GnRH y con los niveles del esteroide sexual. La medición de la progresión de la edad ósea debe hacerse cada 6 a 12 meses.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

**Lupron® Depot 30 mg:**

## Nuevas Advertencias y precauciones:

### ➤ Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

#### ▪ Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de Acetato de Leuprolide.

#### ▪ Convulsiones

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con Acetato de Leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

### ➤ Hombres

#### ▪ Cáncer de próstata

Inicialmente Acetato de Leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

#### Efectos sobre el intervalo QT / QTc:

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Leuprorelina acetato.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Leuprorelina acetato con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

- Pruebas de laboratorio:

Debe monitorizarse la respuesta a Acetato de Leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

#### -Interacciones fármaco-fármaco:

##### Todas las formulaciones

No se hab realizado estudios de interacción fármaco-fármaco, basados en la farmacocinética, con Leuprorelina acetato, No obstante, debido a que Leuprorelina acetato es un péptido que se degrada principalmente con la peptidasa y no con las enzimas del citocromo P-450, como se observó en estudios específicos, y el fármaco solo se liga a las proteínas del plasma alrededor del 46%, no sería de esperar que ocurriesen interacciones con el fármaco.

##### Interacciones fármaco-pruebas de laboratorio

Las administración de la suspensión depot de Leuprorelina acetato a mujeres resulta en supresión del sistema pituitario-gonadal.

La función normal usualmente se reestablece dentro de los 3 meses siguientes de haber discontinuado el tratamiento con la suspensión depot de Leuprorelina acetato. Por consiguiente, pueden ser confusas las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotropicas de la pituitaria y de las funciones gonadales, realizadas durante el tratamiento y hasta por 3 meses después de haber discontinuado la suspensión depot de Leuprorelina acetato.

En cuanto al Inserto versión CCDS 03671114, Noviembre 2014 y Información para prescribir versión CCDS 03671114; Noviembre 2014, la Sala considera que se debe cambiar la palabra depravación por deprivación.

**3.4.2. DIOVAN® HCT 160/25  
DIOVAN® HCT 80 mg/12.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
DIOVAN® HCT 160 mg/12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
DIOVAN® HCT 320 / 25 mg  
DIOVAN® HCT 320/12.5 mg**

Expediente : 19931043/226609/19910346/20002485/19980966  
Radicado : 2015010751/2015010748/2015010749/2015010755/2015010753  
Fecha : 2015/02/03  
Interesado :

**Composición:**

Cada tableta cubierta contiene 160 mg de valsartan, 25 mg de hidroclorotiazida  
Cada tableta cubierta contiene 80 mg de valsartan, 12.5 mg de hidroclorotiazida  
Cada tableta cubierta contiene 160 mg de valsartan, 12.5 mg de hidroclorotiazida  
Cada tableta cubierta contiene 320 mg de valsartan, 25 mg de hidroclorotiazida  
Cada tableta cubierta contiene 320 mg de valsartan, 12.5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Cirrosis biliar y colestasis. Anuria.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) -incluido el valsartán- o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno- doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA))

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:

- Reacciones adversas
- Inserto Diciembre de 2014

- Declaración sucinta versión 2.0 de Diciembre de 2014
- Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y las relacionadas con datos de laboratorio fueron más frecuentes con la asociación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo. A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia, siguiendo una clasificación por sistema y órgano. La asociación de valsartán e hidroclorotiazida puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuente (> 1/10); frecuente (> 1/100 a < 1/10); infrecuente (> 1/1000 a < 1/100); rara (> 1/10.000 a < 1/1000); muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas a la asociación de valsartán + hidroclorotiazida

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia desconocida	Neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Infrecuentes	Deshidratación
Frecuencia desconocida	Hipopotasemia, hiponatremia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy raros	Mareos
Infrecuentes	Parestesia
Frecuencia desconocida	Síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes	Vista borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes	Acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Infrecuentes	Tos
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

Muy raros	Diarrea
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Infrecuentes	Mialgia
Muy raros	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia desconocida	Disfunción renal
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Infrecuentes	Cansancio
<b>Pruebas complementarias</b>	
Frecuencia desconocida	Aumento de la concentración hemática de ácido úrico, bilirrubina y creatinina, aumento de la concentración hemática de urea

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, lumbalgia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitaciones, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, fiebre, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

Información adicional sobre los componentes individuales:

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Co-Diovan, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

Valsartán:

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas al valsartán

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia desconocida	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematócrito, trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Frecuencia desconocida	Hiperpotasemia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	

Infrecuentes	Vértigo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia desconocida	Vasculitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Infrecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia desconocida	Prueba de la función hepática anormal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia desconocida	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, exantema, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia desconocida	Insuficiencia renal

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

Hidroclorotiazida:

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas a la hidroclorotiazida

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raros:	Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura.
Muy raras:	Leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica
Frecuencia desconocida:	Anemia aplásica
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy raras:	Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad, compromiso respiratorio, incluida la neumonitis y el edema pulmonar
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Sobre todo con dosis elevadas: hiperlipidemia
Frecuentes:	Hipomagnesemia, hiperuricemia, disminución del apetito
Raros:	Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético
Muy raras:	Alcalosis hipoclorémica
<b>Trastorno psiquiátrico</b>	
Raros:	Trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

Raros:	Cefalea, mareos, depresión y parestesias
<b>Trastornos oculares</b>	
Raros:	Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento
Frecuencia desconocida:	Glaucoma de ángulo cerrado
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raros:	Arritmias
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática, posiblemente agravada por las bebidas alcohólicas, los anestésicos o los sedantes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas y vómitos leves
Raros:	Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea
Muy raras:	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Raros:	Colestasis o ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Urticaria y otras formas de exantema
Raros:	Reacción de fotosensibilidad
Muy raras:	Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo
Frecuencia desconocida	Eritema multiforme

Tabla 3. Continuación

<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia desconocida	Espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal aguda, trastornos renales
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuencia desconocida	Fiebre, astenia

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

- Reacciones adversas
- Inserto Diciembre de 2014

- Declaración sucinta versión 2.0 de Diciembre de 2014

- Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y las relacionadas con datos de laboratorio fueron más frecuentes con la asociación de valsartán e hidroclorotiazida que con el placebo. A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia, siguiendo una clasificación por sistema y órgano. La asociación de valsartán e hidroclorotiazida puede producir las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia decreciente, aplicando la convención siguiente: muy frecuente (> 1/10); frecuente (> 1/100 a < 1/10); infrecuente (> 1/1000 a < 1/100); rara (> 1/10.000 a < 1/1000); muy rara (<1/10.000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Frecuencia de las reacciones adversas a la asociación de valsartán + hidroclorotiazida

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuencia desconocida	Neutropenia
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
Infrecuentes	Deshidratación
Frecuencia desconocida	Hipopotasemia, hiponatremia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy raros	Mareos
Infrecuentes	Parestesia
Frecuencia desconocida	Síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes	Vista borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes	Acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
Infrecuentes	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Infrecuentes	Tos
Frecuencia desconocida	Edema pulmonar no cardiogénico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	

<b>Muy raros</b>	<b>Diarrea</b>
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
<b>Infrecuentes</b>	<b>Mialgia</b>
<b>Muy raros</b>	<b>Artralgia</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Disfunción renal</b>
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
<b>Infrecuentes</b>	<b>Cansancio</b>
<b>Pruebas complementarias</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Aumento de la concentración hemática de ácido úrico, bilirrubina y creatinina, aumento de la concentración hemática de urea</b>

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: dolor abdominal, epigastralgia, ansiedad, artritis, astenia, lumbalgia, bronquitis, bronquitis aguda, dolor torácico, mareos posturales, dispepsia, disnea, xerostomía, epistaxis, disfunción eréctil, gastroenteritis, cefalea, hiperhidrosis, hipoestesia, gripe, insomnio, espasmos musculares, distensión muscular, congestión nasal, rinofaringitis, náuseas, dolor cervical, edema, edema periférico, otitis media, dolor en las extremidades, palpitations, dolor faringolaríngeo, polaquiuria, fiebre, sinusitis, congestión sinusal, somnolencia, taquicardia, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones urinarias, vértigo, infecciones víricas, trastornos de la vista.

#### Información adicional sobre los componentes individuales:

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales constituyen efectos indeseables potenciales de Co-Diovan, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante la farmacovigilancia.

#### Valsartán:

Tabla 2 Frecuencia de las reacciones adversas al valsartán

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Disminución de la hemoglobina, disminución del hematócrito, trombocitopenia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero</b>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Hiperpotasemia</b>

<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<b>Infrecuentes</b>	<b>Vértigo</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Vasculitis</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Infrecuentes</b>	<b>Dolor abdominal</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Prueba de la función hepática anormal</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa, exantema, prurito</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Insuficiencia renal</b>

A continuación figuran otras reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos en pacientes hipertensos, independientemente de su relación causal con el fármaco en investigación: artralgia, astenia, lumbalgia, diarrea, mareos, cefalea, insomnio, disminución de la libido, náuseas, edema, faringitis, rinitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas.

### Hidroclorotiazida:

Tabla 3 Frecuencia de las reacciones adversas a la hidroclorotiazida

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<b>Raros:</b>	<b>Trombocitopenia, a veces acompañada de púrpura.</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia medular y anemia hemolítica</b>
<b>Frecuencia desconocida:</b>	<b>Anemia aplásica</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<b>Muy raras:</b>	<b>Vasculitis necrosante, reacciones de hipersensibilidad, compromiso respiratorio, incluida la neumonitis y el edema pulmonar</b>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	<b>Sobre todo con dosis elevadas: hiperlipidemia</b>
<b>Frecuentes:</b>	<b>Hipomagnesemia, hiperuricemia, disminución del apetito</b>
<b>Raros:</b>	<b>Hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y deterioro del estado metabólico diabético</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Alcalosis hipoclorémica</b>
<b>Trastorno psiquiátrico</b>	

<b>Raros:</b>	<b>Trastornos del sueño</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Raros:</b>	<b>Cefalea, mareos, depresión y parestesias</b>
<b>Trastornos oculares</b>	
<b>Raros:</b>	<b>Alteraciones visuales, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento</b>
<b>Frecuencia desconocida:</b>	<b>Glaucoma de ángulo cerrado</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Raros:</b>	<b>Arritmias</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Hipotensión ortostática, posiblemente agravada por las bebidas alcohólicas, los anestésicos o los sedantes</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Náuseas y vómitos leves</b>
<b>Raros:</b>	<b>Malestar abdominal, estreñimiento y diarrea</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Pancreatitis</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Raros:</b>	<b>Colestasis o ictericia</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Urticaria y otras formas de exantema</b>
<b>Raros:</b>	<b>Reacción de fotosensibilidad</b>
<b>Muy raras:</b>	<b>Necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo</b>
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Eritema multiforme</b>

**Tabla 3. Continuación**

<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Espasmos musculares</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Frecuencia desconocida:</b>	<b>Insuficiencia renal aguda, trastornos renales</b>
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>	
<b>Frecuentes:</b>	<b>Disfunción eréctil</b>
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
<b>Frecuencia desconocida</b>	<b>Fiebre, astenia</b>

### 3.4.3. **DIOVAN® 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS DIOVAN® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

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)



**DIOVAN® 160 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 320 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20039359/19927736/20039358/19942323  
Radicado : 2015010742/2015010738/2015010744/2015010746  
Fecha : 2015/02/03  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 80 mg, 40 mg, 160 mg y 320 mg de valsartan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Hipertensión arterial: tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad.
- Insuficiencia cardiaca: tratamiento de la insuficiencia cardiaca (clases II - IV de la NYHA) en pacientes adultos que están recibiendo tratamientos habituales como diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bien betabloqueadores, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales. Diovan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Así mismo en comparación con el placebo, diovan frena la evolución de la insuficiencia cardiaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la nyha, la fracción de expulsión y los signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca, así como la calidad de vida.
- Infarto del miocardio: diovan esta indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes adultos con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
- Pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular: diovan esta indicado como complemento de las modificaciones del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, cirrosis y obstrucción biliar. Precaución en conductores de vehículos u operadores de maquinaria. Embarazo y lactancia.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) -incluido Diovan- o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno

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:

- Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0728-s de 3 de Diciembre de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0728-s de 3 de Diciembre de 2014

-Interacciones:

Doble bloque del sistema de renina-angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia. La coadministración de ARA – incluido Dioven- con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con el aumento de incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y aletraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA.

En pacientes con disfunción renal grave (FC < 30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Diovan- o de IECA con el aliskireno.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de ARA – incluido Diovan- o de IECA con el aliskireno.

Potasio: la administración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, tratamiento, amilorida), suplemento de potasio, sucedáneos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden incrementar las contraindicaciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar las contraindicaciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardiaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida. La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartan y AINE de manera concomitante.

**Litio:** Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se coadministra con un diurético. Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartan es un sustrato del transportador hepático de captación OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartan.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartan no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartan se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

#### Población pediátrica

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al coadministrar el valsartan con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

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

#### -Interacciones

**-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0728-s de 3 de Diciembre de 2014**

**-Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0728-s de 3 de Diciembre de 2014**

## Interacciones:

**Doble bloque del sistema de renina-angiotensina (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia. La coadministración de ARA – incluido Dioven- con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con el aumento de incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y aletraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA.**

**En pacientes con disfunción renal grave ( $FC < 30$  ml/min) debe evitarse la coadministración de ARA –incluido Diovan- o de IECA con el aliskireno.**

**En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de ARA – incluido Diovan- o de IECA con el aliskireno.**

**Potasio: la administración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, tratamiento, amilorida), suplemento de potasio, sucedáneos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden incrementar las contraindicaciones de potasio (heparina, etc.) puede aumentar las contraindicaciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardiaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.**

**Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida. La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartan y AINE de manera concomitante.**

**Litio: Se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones**

séricas de litio. Si se coadministra con un diurético. Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartan es un sustrato del transportador hepático de captación OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartan.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartan no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartan se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios *in vitro* no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

#### **Población pediátrica**

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al coadministrar el valsartan con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

#### **3.4.4. GLUCINEX TABLETAS 5 mg**

Expediente : 19993321  
Radicado : 2015015978  
Fecha : 2015/02/13  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de glibenclamida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Hipoglicemiante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática, renal o tiroidea severos. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino dependientes, embarazo. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.

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

- Modificación en Contraindicaciones
- Cambio de nombre y etiquetas

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la glibenclamida o a cualquiera de los excipientes, disfunción hepática, renal o tiroidea severas. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino-dependientes, en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, del precoma o coma diabéticos, embarazo, lactancia. Pacientes en tratamiento con bosentan. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

**Hipersensibilidad a la glibenclamida o a cualquiera de los excipientes, disfunción hepática, renal o tiroidea severas. No debe ser usada en pacientes diabéticos insulino-dependientes, en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, del precoma o coma diabéticos, embarazo, lactancia. Pacientes en tratamiento con bosentan. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. No debe ingerirse bebidas alcohólicas.**

**En cuanto a la solicitud de cambio de nombre y etiquetas, la Sala informa que no tiene la competencia para pronunciarse al respecto.**

**3.4.5. RASILEZ® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 300 mg  
RASILEZ® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 150 mg**

Expediente : 19983150/19983151  
Radicado : 2015017018/2015017022  
Fecha : 2015/02/16  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno 331.5 mg equivalente a aliskireno 300 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno 165.75 mg equivalente a aliskireno 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

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

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Otra información farmacológica
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0702-s de 18 de Diciembre de 2014
- Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0702-s de 18 de Diciembre de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- No se recomienda el uso de Rasilez en combinación con medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la (IECA) o con los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) en pacientes con diabetes mellitus y/o insuficiencia renal moderada p severa.
- Pacientes pediátricos menores de 2 años.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

##### Embarazo:

El aliskireno no fue teratógeno en los ensayos convencionales con animales, ni ejerció efectos relacionados con el tratamiento en el estudio de desarrollo prenatal realizado en ratas. Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renino-angiotensínico se han asociado a malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda el uso de aliskireno durante el embarazo ni en mujeres que tengan planificado quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban cualquier fármaco que actúe en el sistema renino-angiotensínico (SRA) deben prevenir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas del riesgo de utilizardichos fármacos durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, se ha de interrumpir cuanto antes la administración de Rasilez.

##### Riesgo de hipotensión sintomática:

Cabe la posibilidad de hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez en los casos siguientes:

- Pacientes con pronunciada hipovolemia
- Pacientes con hiponatremia o
- Uso cambiando de aliskireno con otros fármacos que actúen sobre el SRA

##### Pacientes con disfunción renal preexistente:

En los ensayos clínicos, Rasilez no fue estudiado en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  en las mujeres y  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  en los varones o filtración glomerular [FG] estimada  $< 30$  ml/min). Ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorenal.

No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG  $< 30$  ml/min).

Debe evitarse el uso de Rasilez, solo o asociado a otro fármaco que actué sobre el SRA, en los pacientes con disfunción renal grave (FG  $< 30$  ml/min).

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG  $\geq 30$  ml/min).

#### Pacientes con estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilez. En pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en el único riñón. Otros fármacos que afectan al SRA pueden aumentar el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario tener prudencia en estos pacientes.

#### Riesgo de disfunción renal o de alteración de los electrolitos séricos:

Como otros fármacos que actúan sobre el SRA, el aliskireno puede aumentar la concentración de potasio, creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre. El uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o el uso de AINE, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), Puede potenciar el aumento del potasio sérico. Los pacientes con diabetes mellitus corren un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

Cabe la posibilidad de agravamiento de la función renal en los pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan sobre el SRA o AINE de forma simultánea, o en los pacientes con enfermedad renal preexistente, con diabetes mellitus o con otros trastornos predisponentes a la disfunción renal, como la hipovolemia, la insuficiencia cardiaca o una hepatopatía.

Al inicio del tratamiento con Rasilez y periódicamente durante el mismo se aconseja la supervisión estrecha de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios de electrolitos (como el potasio).

#### Uso contaminante con la ciclosporina A o el itraconazol:

No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con inhibidores potentes de la glucoproteína, como la ciclosporina o el itraconazol.

#### Reacciones anafilácticas y angioedema:

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedemas, durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidrocortizida.

Desde la comercialización del producto, se han comunicado reacciones anafilácticas con una frecuencia desconocida. Es necesario tener una especial precaución en los pacientes propensos a padecer reacciones y hay que pedirles que comuniquen al médico de inmediato cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua). Se deben tomar las medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

El aliskireno es un sustrato de la glucoproteína P, y no puede descartarse una sobreexposición al aliskireno en los niños en lo que este transportador farmacológico este inmaduro. No es posible determinar la edad a la que este transportador alcanza la madurez. Por tanto, Rasilez está contraindicado en los niños menores de 2 años y no debería utilizarse en los niños de 2 a menos de 6 años.

Se dispone de pocos datos sobre toxicidad, procedentes de un estudio farmacocinético del tratamiento de aliskireno en 39 niños hipertensos de 6 a menos de 18 años. No se recomienda el uso de Rasilez en este grupo de edad.

- Otra información farmacológica:

Datos sobre toxicidad preclínica:

Carcinogenia:

El poder cancerígeno del aliskireno se evaluó en un estudio de dos años de duración en ratas y otro de seis meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 o 1500 mg/kg/día se observaron cambios proliferativos e inflamatorios en el tracto gastrointestinal inferior de ambas especies. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en la rata con dosis de 1500 mg/kg/día no fueron estadísticamente significativos. Dichos resultados se atribuyeron a la conocida capacidad arritativa del aliskireno. Los resultados de un estudio de toxicidad oral realizado posteriormente en monos tífes durante 104 semanas revelaron una ausencia de alteraciones histopatológicas relacionadas con el tratamiento en el tracto gastrointestinal con dosis de 10 y 20 mg/kg/ día.

En el ser humano, con la dosis de 300mg, se han logrado márgenes de seguridad entre 9 y 11 veces mayores (según las concentraciones fecales) o seis veces mayores (según las concentraciones mucósicas) que la dosis sin efectos toxicos detectables (NOAEL) igual a 250 mg/kg/día del estudio de carcinogenia en ratas.

Mutagenia:

El aliskireno careció de capacidad mutágena en los estudios de mutagenia efectuados in vitro e in vitro. Entre dichos ensayos figuraban pruebas in vitro en células bacterianas y de mamífero y determinaciones in vivo de ratas.

Toxicidad para la función reproductora:

Los estudios de toxicidad para la función reproductora efectuados con el aliskireno no arrojaron pruebas de toxicidad embriofetal ni de teratogenia con dosis de hasta 600 mg/kg/día (ratas) o de 100 mg/kg/día (conejos). En las ratas, no se observó afectaciones de la fecundidad, ni el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta

250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos fueron entre 6 y 16 veces mayores y hasta 6 veces mayores, respectivamente, la dosis humana máxima recomendada (300mg) en mg/m<sup>2</sup> (los cálculos corresponde a un paciente de 50kg).

#### Estudios en crías:

Los estudios de toxicidad en crías de ratas indicaron que la inmadurez de la MDRI es la causa de la exposición excesiva al aliskireno (>400 veces mayor en ratas de 8 días de vida que en ratas adultas) y los efectos tóxicos resultantes. Esto indica que los pacientes pediátricos con una MDRI inmadura corren el riesgo de presentar una sobreexposición al aliskireno y efectos tóxicos asociados.

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

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Otra información farmacológica**
- **Inserto versión 2014-PSB/GLC-0702-s de 18 de Diciembre de 2014**
- **Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0702-s de 18 de Diciembre de 2014**

#### Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.**
- **No se recomienda el uso de Rasilez en combinación con medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la (IECA) o con los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) en pacientes con diabetes mellitus y/o insuficiencia renal moderada p severa.**
- **Pacientes pediátricos menores de 2 años.**

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

#### Embarazo:

El aliskireno no fue teratógeno en los ensayos convencionales con animales, ni ejerció efectos relacionados con el tratamiento en el estudio de desarrollo prenatal realizado en ratas. Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renino-angiotensínico se han asociado a malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda el uso de aliskireno durante el embarazo ni en mujeres que tengan planificado quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban cualquier fármaco que actúe en el sistema renino-

angiotensínico (SRA) deben prevenir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas del riesgo de utilizar dichos fármacos durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, se ha de interrumpir cuanto antes la administración de Rasilez.

#### Riesgo de hipotensión sintomática:

Cabe la posibilidad de hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez en los casos siguientes:

- Pacientes con pronunciada hipovolemia
- Pacientes con hiponatremia o
- Uso cambiando de aliskireno con otros fármacos que actúen sobre el SRA

#### Pacientes con disfunción renal preexistente:

En los ensayos clínicos, Rasilez no fue estudiado en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  en las mujeres y  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  en los varones o filtración glomerular [FG] estimada  $< 30$  ml/min). Ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorenal.

No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG  $< 30$  ml/min).

Debe evitarse el uso de Rasilez, solo o asociado a otro fármaco que actúe sobre el SRA, en los pacientes con disfunción renal grave (FG  $< 30$  ml/min).

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG  $\geq 30$  ml/min).

#### Pacientes con estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilez. En pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en el único riñón. Otros fármacos que afectan al SRA pueden aumentar el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario tener prudencia en estos pacientes.

#### Riesgo de disfunción renal o de alteración de los electrolitos séricos:

Como otros fármacos que actúan sobre el SRA, el aliskireno puede aumentar la concentración de potasio, creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre. El uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o el uso de AINE, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), Puede potenciar el aumento del potasio sérico. Los pacientes con diabetes mellitus corren un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

Cabe la posibilidad de agravamiento de la función renal en los pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan sobre el SRA o AINE de forma simultánea, o en los pacientes con enfermedad renal preexistente, con diabetes mellitus o con otros trastornos predisponentes a la disfunción renal, como la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca o una hepatopatía.

Al inicio del tratamiento con Rasilez y periódicamente durante el mismo se aconseja la supervisión estrecha de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios de electrolitos (como el potasio).

**Uso contaminante con la ciclosporina A o el itraconazol:**

No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con inhibidores potentes de la glucoproteína, como la ciclosporina o el itraconazol.

**Reacciones anafilácticas y angioedema:**

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedemas, durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidroclorotiazida.

Desde la comercialización del producto, se han comunicado reacciones anafilácticas con una frecuencia desconocida. Es necesario tener una especial precaución en los pacientes propensos a padecer reacciones y hay que pedirles que comuniquen al médico de inmediato cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua). Se deben tomar las medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas.

**Pacientes pediátricos (menores de 18 años):**

El aliskireno es un sustrato de la glucoproteína P, y no puede descartarse una sobrexposición al aliskireno en los niños en lo que este transportador farmacológico este inmaduro. No es posible determinar la edad a la que este transportador alcanza la madurez. Por tanto, Rasilez está contraindicado en los niños menores de 2 años y no debería utilizarse en los niños de 2 a menos de 6 años.

Se dispone de pocos datos sobre toxicidad, procedentes de un estudio farmacocinético del tratamiento de aliskireno en 39 niños hipertensos de 6 a menos de 18 años. No se recomienda el uso de Rasilez en este grupo de edad.

**- Otra información farmacológica:**

### Datos sobre toxicidad preclínica:

#### Carcinogenia:

El poder cancerígeno del aliskireno se evaluó en un estudio de dos años de duración en ratas y otro de seis meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 o 1500 mg/kg/día se observaron cambios proliferativos e inflamatorios en el tracto gastrointestinal inferior de ambas especies. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en la rata con dosis de 1500 mg/kg/día no fueron estadísticamente significativos. Dichos resultados se atribuyeron a la conocida capacidad arritativa del aliskireno. Los resultados de un estudio de toxicidad oral realizado posteriormente en monos tíes durante 104 semanas revelaron una ausencia de alteraciones histopatológicas relacionadas con el tratamiento en el tracto gastrointestinal con dosis de 10 y 20 mg/kg/ día.

En el ser humano, con la dosis de 300mg, se han logrado márgenes de seguridad entre 9 y 11 veces mayores (según las concentraciones fecales) o seis veces mayores (según las concentraciones mucósicas) que la dosis sin efectos tóxicos detectables (NOAEL) igual a 250 mg/kg/día del estudio de carcinogenia en ratas.

#### Mutagenia:

El aliskireno careció de capacidad mutágena en los estudios de mutagenia efectuados in vitro e in vitro. Entre dichos ensayos figuraban pruebas in vitro en células bacterianas y de mamífero y determinaciones in vivo de ratas.

#### Toxicidad para la función reproductora:

Los estudios de toxicidad para la función reproductora efectuados con el aliskireno no arrojaron pruebas de toxicidad embriofetal ni de teratogenia con dosis de hasta 600 mg/kg/día (ratas) o de 100 mg/kg/día (conejos). En las ratas, no se observó afectaciones de la fecundidad, ni el desarrollo prenatal y posnatal con dosis de hasta 250 mg/kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos fueron entre 6 y 16 veces mayores y hasta 6 veces mayores, respectivamente, la dosis humana máxima recomendada (300mg) en mg/m<sup>2</sup> (los cálculos corresponde a un paciente de 50kg).

#### Estudios en crías:

Los estudios de toxicidad en crías de ratas indicaron que la inmadurez de la MDRI es la causa de la exposición excesiva al aliskireno (>400 veces mayor en ratas de 8 días de vida que en ratas adultas) y los efectos tóxicos resultantes. Esto indica que los pacientes pediátricos con una MDRI inmadura corren el riesgo de presentar una sobreexposición al aliskireno y efectos tóxicos asociados.

### 3.4.6. OSLIF BREEZHALER® 150 µg POLVO PARA INHALACION CAPSULA DURA

Expediente : 20041322  
Radicado : 2015019245  
Fecha : 2015/02/19  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 0,194 mg de indacaterol maleato equivalente a 0,15 mg de indacaterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo, con una administración diaria, de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

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

- Modificación en Precauciones y advertencias
- Modificación en la sección modo de administración
- Inserto versión Octubre/2014
- Información para el prescriptor versión Octubre/2014

Nuevas Precauciones o advertencias:

Asma:

Oslif® Breezhaler® no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos sobre su uso prolongado en pacientes asmáticos.

Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, por ejemplo, la muerte del paciente, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad:

Tras la administración de Oslif® Breezhaler® se han notificado reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ante la aparición de signos indicativos de una reacción alérgica (a saber, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o exantema) se debe retirar de inmediato el tratamiento con Oslif® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.

#### Broncoespasmo paradójico:

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Oslif® Breezhaler® puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Oslif® Breezhaler® y se instaurará un tratamiento alternativo.

#### Agravamiento de la enfermedad:

Oslif® Breezhaler® no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de bronco espasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC se agrava durante el tratamiento con Oslif® Breezhaler®, es preciso volver a examinar al paciente y reconsiderar el tratamiento de la enfermedad. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Oslif® Breezhaler® por encima de la dosis máxima.

#### Efectos sistémicos:

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar Oslif® Breezhaler® en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el Indacaterol debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ .

Al igual que sucede con otros adrenérgicos  $\beta_2$ , Oslif® Breezhaler® no debe utilizarse con mayor frecuencia ni en dosis superiores a las recomendadas.

Oslif® Breezhaler® no debe administrarse simultáneamente con otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada ni con medicamentos que contienen dichos agonistas.

#### Efectos cardiovasculares:

Al igual que otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el Indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo,

que los agonistas adrenérgicos  $\beta$  inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.

En los ensayos clínicos en los que Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> se administró a las dosis terapéuticas recomendadas no se han observado efectos clínicamente importantes en la prolongación del intervalo QTc

#### Hipopotasemia:

En algunos pacientes, los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  pueden inducir una Hipopotasemia importante, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la Hipopotasemia, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

#### Hiperglucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  puede acrecentar la concentración plasmática de glucosa. Al iniciar un tratamiento con Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, dicha concentración debe vigilarse más estrechamente en los pacientes diabéticos. En los ensayos clínicos, las variaciones clínicamente significativas de la glucemia fueron por lo general entre un 1 y un 2% más frecuentes con Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (administrado en las dosis recomendadas) que con el placebo. Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada.

#### - Nuevo Modo de administración:

Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> solo deben administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>. Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> no deben ingerirse.

Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día. Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> deben conservarse siempre en el blíster y extraerse inmediatamente antes de usarlas. Las instrucciones de uso del inhalador Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> figuran en el apartado información para el paciente, al final de este prospecto.

Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si no han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo

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

- **Modificación en Precauciones y advertencias**
- **Modificación en la sección modo de administración**
- **Inserto versión Octubre/2014**
- **Información para el prescriptor versión Octubre/2014**

**Nuevas Precauciones o advertencias:**

**Asma:**

**Oslif® Breezhaler® no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos sobre su uso prolongado en pacientes asmáticos.**

**Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, por ejemplo, la muerte del paciente, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.**

**Hipersensibilidad:**

**Tras la administración de Oslif® Breezhaler® se han notificado reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ante la aparición de signos indicativos de una reacción alérgica (a saber, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o exantema) se debe retirar de inmediato el tratamiento con Oslif® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo.**

**Broncoespasmo paradójico:**

**Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Oslif® Breezhaler® puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Oslif® Breezhaler® y se instaurará un tratamiento alternativo.**

**Agravamiento de la enfermedad:**

**Oslif® Breezhaler® no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de bronco espasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC se agrava durante el tratamiento con Oslif® Breezhaler®, es preciso volver a examinar al paciente y reconsiderar el tratamiento de la enfermedad. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Oslif® Breezhaler® por encima de la dosis máxima.**

#### **Efectos sistémicos:**

**Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar Oslif® Breezhaler® en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el Indacaterol debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ .**

**Al igual que sucede con otros adrenérgicos  $\beta_2$ , Oslif® Breezhaler® no debe utilizarse con mayor frecuencia ni en dosis superiores a las recomendadas.**

**Oslif® Breezhaler® no debe administrarse simultáneamente con otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada ni con medicamentos que contienen dichos agonistas.**

#### **Efectos cardiovasculares:**

**Al igual que otros agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , el Indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas adrenérgicos  $\beta$  inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.**

**En los ensayos clínicos en los que Oslif® Breezhaler® se administró a las dosis terapéuticas recomendadas no se han observado efectos clínicamente importantes en la prolongación del intervalo QTc**

#### **Hipopotasemia:**

**En algunos pacientes, los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  pueden inducir una Hipopotasemia importante, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere administrar**

suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la Hipopotasemia, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

#### Hiperglucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  puede acrecentar la concentración plasmática de glucosa. Al iniciar un tratamiento con Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>, dicha concentración debe vigilarse más estrechamente en los pacientes diabéticos.

En los ensayos clínicos, las variaciones clínicamente significativas de la glucemia fueron por lo general entre un 1 y un 2% más frecuentes con Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (administrado en las dosis recomendadas) que con el placebo. Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada.

#### - Nuevo Modo de administración:

Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> solo deben administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>. Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> no deben ingerirse.

Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.

Las cápsulas de Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> deben conservarse siempre en el blíster y extraerse inmediatamente antes de usarlas. Las instrucciones de uso del inhalador Oslif<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> figuran en el apartado información para el paciente, al final de este prospecto.

Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si no han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo

### 3.4.7. OLMETEC HCT 20/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS OLMETEC HCT 40/12.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19954949/19954951  
Radicado : 2013139405/2014148854  
Fecha : 2014/11/13

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartan medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014007410, generado por concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.4.9., en el sentido de indicar que no se encontró un número suficiente de casos robustos en la base de datos de seguridad para proponer un cambio tanto en el texto de las Precauciones y Advertencias, como en la Información para Prescribir disponible en este momento. Adicionalmente en la sección de embarazo, la información está disponible para la combinación de productos (olmesartan medoxomil-hidroclorotiazida) y no para el principio activo aislado olmesartan. Lo anterior teniendo en cuenta que la advertencia para un principio activo aislado podría resultar en la potencial duplicación de datos y malentendidos para los prescriptores y pacientes. Lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Aprobación de modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de septiembre de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente activo o inactivo de la tableta o que son hipersensibles a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un fármaco derivado de la sulfonamida).

Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria por el componente Hidroclorotiazida.

Las pacientes que quedan embarazadas deben suspender el uso de Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida lo antes posible, a menos que no se pueda encontrar una alternativa de un fármaco que actúe en el sistema renina-angiotensina

No co-administrar aliskireno con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida en pacientes con diabetes

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Pacientes con deficiencia de volumen o sal:

En pacientes con sistema renina-angiotensina activado, como los que tienen deficiencia de volumen y/o sal (p. ej., quienes reciben dosis altas de diuréticos), puede haber hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Olmesartan Medoxomil-Hidroclorotiazida.

Alteración de la función renal:

En pacientes cuya función renal depende sobre todo de la actividad del sistema reninaangiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se relaciona con azotemia, oliguria o raras veces, insuficiencia renal aguda.

Hay un mayor riesgo de insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis arterial renal bilateral (o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional) se tratan con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina.

No se recomiendan los diuréticos tiazídicos cuando hay enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden desencadenar azotemia.

Enteropatía tipo esprúe:

Se ha informado de diarrea severa, crónica con pérdida de peso sustancial en pacientes que toman Olmesartan Medoxomil, meses o años después del inicio del medicamento. Las biopsias intestinales de los pacientes a menudo demostraron atrofia

vellositaria. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con Olmesartan Medoxomil, descarte otras etiologías. Considere interrumpir Medoxomil-hidroclorotiazida en casos donde no se identifique otra etiología.

#### Insuficiencia hepática:

Las alteraciones menores en el equilibrio de líquido y electrolitos durante el tratamiento con tiazidas pueden desencadenar el coma hepático en pacientes con disfunción hepática o enfermedad hepática progresiva.

#### Reacciones de hipersensibilidad:

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con este antecedente.

#### Lupus eritematoso sistémico:

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

#### Litio:

No se recomienda el uso de litio combinado con diuréticos

#### Efectos metabólicos y endocrinos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Es probable que en pacientes diabéticos sea necesario hacer ajustes en la insulina o agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede hacerse manifiesta durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se relaciona con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos.

Es posible que haya hiperuricemia o se desencadene un cuadro franco de gota en algunos sujetos que reciben terapias con tiazidas.

#### Desequilibrio electrolítico:

Como en cualquier paciente que recibe tratamiento diurético, se deben medir los electrolitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos y electrolitos (incluida hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos o síntomas de advertencia del desequilibrio de líquido o electrolitos incluyen sequedad

de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómito.

El uso de diuréticos tiazídicos puede causar hipopotasemia, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, en los que presentan diuresis enérgica, en pacientes con ingesta oral insuficiente de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés).

Por lo general, la deficiencia de cloro es leve y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento intermitente y ligero de calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos en el metabolismo del calcio.

La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Está demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede causar hipomagnesemia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre el Riesgo de miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho para el grupo de tiazidas

3.4.8.	<b>EXFORGE®</b>	<b>HCT</b>	<b>5/160/12.5</b>	<b>COMPRIMIDOS</b>	<b>RECUBIERTOS</b>	<b>CON</b>
	<b>PELICULA</b>					
	<b>EXFORGE®</b>	<b>HCT</b>	<b>5/160/25</b>	<b>COMPRIMIDOS</b>	<b>RECUBIERTOS</b>	<b>CON</b>
	<b>PELICULA</b>					
	<b>EXFORGE®</b>	<b>HCT</b>	<b>10/160/12.5</b>	<b>COMPRIMIDOS</b>	<b>RECUBIERTOS</b>	<b>CON</b>
	<b>PELICULA</b>					
	<b>EXFORGE®</b>	<b>HCT</b>	<b>10/160/25</b>	<b>COMPRIMIDOS</b>	<b>RECUBIERTOS</b>	<b>CON</b>
	<b>PELICULAS</b>					
	<b>EXFORGE®</b>	<b>HCT</b>	<b>10/320/25</b>	<b>COMPRIMIDOS</b>	<b>RECUBIERTOS</b>	<b>CON</b>
	<b>PELÍCULA</b>					

Expediente : 20015778/20015779/20015775/20015776/20015777

Radicado :

2015009485/2015009487/2015009489/2015009491/2015009493/2015009497

Fecha : 2015/01/30  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 6,94 mg de besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de besilato base libre, 160 mg de valsartan, 12.5 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene 6.94 mg de besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino base, 160 mg de valsartán, 25 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene 13,87 mg de besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino base, 160 mg de valsartán, 12.5 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene amlodipino besilato equivalente a 10 mg de amlodipino, valsartan 160 mg, 25 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido recubierto contiene 13,87 mg de besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino, 320 mg de valsartán, 25 mg de hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al amlodipino, el valsartán, la hidroclorotiazida, otras sulfonamidas, ó a derivados de dihidropiridina, ó a cualquiera de los excipientes de este medicamento. Exforge®HCT está contraindicado en el embarazo. debido a la hidroclorotiazida, Exforge®HCT está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30ml/min.), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II.

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:

- Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014

- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014
- Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014

-Interacciones:

Valsartán-hidroclorotiazida:

Pueden producirse las siguientes interacciones farmacológicas con el valsartán o la hidroclorotiazida contenidos en Exforge HCT:

Litio:

Durante la administración simultánea de litio con IECA, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con tiazidas se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que Exforge HCT aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante la citada administración simultánea.

Amlodipino:

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el amlodipino contenido en Exforge HCT:

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores del CYP3A4: La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores del CYP3A4.

Jugo de pomelo (toronja): La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores del CYP3A4: No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores del CYP3A4 se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán:

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el valsartán contenido en Exforge HCT:

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciban tratamiento con Exforge HCT y otros agentes que afectan al SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min)

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

Potasio: El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o

modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p.ej. ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

**Hidroclorotiazida:**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con la hidroclorotiazida contenida en Exforge HCT:

**Otros antihipertensores:** Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], los antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARA) y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

**Miorrelajantes:** Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

**Medicamentos que afectan a la concentración sérica de potasio:** El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio:** El efecto hiponatémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de fármacos tales como antidepresores, antipsicóticos o antiepilépticos, entre otros. Se aconseja cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado.

**Antidiabéticos:** Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

**Glucósidos digitálicos:** Las tiazidas pueden dar lugar como efecto indeseado a hipopotasemia o hipomagnesemia, favoreciendo así la aparición de arritmias cardíacas de origen digitálico.

AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2: La coadministración de AINE (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Exforge HCT. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

Alopurinol: La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede acrecentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Antineoplásicos (como la ciclofosfamida o el metotrexato): La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los agentes citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de éstos.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo esta interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes de la resina o entre 4 y 6 horas después.

Vitamina D: La administración de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida junto con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del potasio sérico.

Ciclosporina: El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

Diazóxido: Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: Se han publicado casos de anemia hemolítica asociados al uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos: La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas vasotensoras: La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es incierta y no justifica descartar su uso.

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

**-Interacciones**

**-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014**

**-Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014**

**-Declaración sucinta versión 2014-PSB/GLC-0722-s, de 3 de Diciembre de 2014**

**-Interacciones:**

**Valsartán-hidroclorotiazida:**

Pueden producirse las siguientes interacciones farmacológicas con el valsartán o la hidroclorotiazida contenidos en Exforge HCT:

**Litio:**

Durante la administración simultánea de litio con IECA, con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o con tiazidas se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que Exforge HCT aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante la citada administración simultánea.

**Amlodipino:**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el amlodipino contenido en Exforge HCT:

**Simvastatina:** La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada

aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores del CYP3A4.

**Jugo de pomelo (toronja):** La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores del CYP3A4 se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

#### **Valsartán:**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el valsartán contenido en Exforge HCT:

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciban tratamiento con Exforge HCT y otros agentes que afectan al SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min)

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

**Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):** La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p.ej. ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

#### **Hidroclorotiazida:**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con la hidroclorotiazida contenida en Exforge HCT:

**Otros antihipertensores:** Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], los antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARA] y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

**Miorrelajantes:** Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

**Medicamentos que afectan a la concentración sérica de potasio:** El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración

concomitante de diuréticos calioréticos, corticoesteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio:** El efecto hiponatémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de fármacos tales como antidepresores, antiesicóticos o antiepilépticos, entre otros. Se aconseja cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado.

**Antidiabéticos:** Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

**Glucósidos digitálicos:** Las tiazidas pueden dar lugar como efecto indeseado a hipopotasemia o hipomagnesemia, favoreciendo así la aparición de arritmias cardíacas de origen digitálico.

**AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2:** La coadministración de AINE (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Exforge HCT. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

**Alopurinol:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede acrecentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

**Amantadina:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

**Antineoplásicos (como la ciclofosfamida o el metotrexato):** La administración simultánea de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los agentes citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de éstos.

**Anticolinérgicos:** Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

**Resinas de intercambio iónico:** La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo esta interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes de la resina o entre 4 y 6 horas después.

**Vitamina D:** La administración de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida junto con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del potasio sérico.

**Ciclosporina:** El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

**Sales de calcio:** El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

**Diazóxido:** Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

**Metildopa:** Se han publicado casos de anemia hemolítica asociados al uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

**Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos:** La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

**Aminas vasotensoras:** La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es incierta y no justifica descartar su uso.

**3.4.9. EXFORGE® 5/80 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR  
EXFORGE® 5/160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR  
EXFORGE® 5 / 320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR  
EXFORGE® 10 / 160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR  
EXFORGE® 10/320 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**

Expediente : 19977790/19977789/20003839/19977792/20003836

Radicado:

2015009476/2015009478/2015009479/2015009482/2015009483/2015009481

Fecha : 2015/01/30

Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 6,94 mg de besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino base, 80 mg de valsartán

Cada tableta contiene 6,94 mg de besilato de amlodipino equivalente a 5 mg de amlodipino base, 160 mg de valsartán

Cada tableta contiene basilato de amlodipino 6.94 mg equivalente a 5 mg de amlodipino base, 320 mg de valsartán

Cada tableta contiene 13,87 mg de besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino base, 160 mg de valsartán

Cada tableta contiene 13,07 mg de besilato de amlodipino equivalente a 10 mg de amlodipino base libre, 320 mg de valsartán

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo. Uso simultáneo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el valsartán, o de inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) con aliskireno en pacientes con diabetes de tipo II

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:

- Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.
- Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.

-Interacciones:

Amlodipino:

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

Inhibidores del CYP3A4: La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la

concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores del CYP3A4.

Jugo de pomelo (toronja): La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

Inductores del CYP3A4: No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores del CYP3A4 se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Valsartán:

Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno: El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge y otros agentes que afectan al SRA.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

Potasio: El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor.

Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Litio:** Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante dicha administración simultánea. Si también se administra un diurético, es posible que Exforge suponga un aumento adicional del riesgo de toxicidad por litio.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p.ej. ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

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

-Interacciones

-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.

-Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.

-Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0721-s, de 3 de Diciembre de 2014.

-Interacciones:

**Amlodipino:**

**Simvastatina:** La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la administración de

simvastatina por sí sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino junto con inhibidores del CYP3A4.

**Jugo de pomelo (toronja):** La exposición al amlodipino puede verse aumentada cuando este se administra con jugo de pomelo debido a la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, la administración simultánea de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no supuso un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. En los pacientes que reciban amlodipino junto con inductores del CYP3A4 se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente.

El amlodipino en monoterapia se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, Maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

**Valsartán:**

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge y otros agentes que afectan al SRA.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso simultáneo de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) debe llevarse a cabo con cautela controlando con frecuencia los valores de potasio.

**Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):** La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II y AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Litio:** Durante la administración simultánea de litio con IECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica del litio y de la toxicidad por litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante dicha administración simultánea. Si también se administra un diurético, es posible que Exforge suponga un aumento adicional del riesgo de toxicidad por litio.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (p.ej. rifampicina, ciclosporina) o del transportador de salida (p.ej. ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

### 3.4.10. LEPONEX® 100 mg COMPRIMIDOS LEPONEX® 25 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 22511/1980471  
Radicado : 2015009474/2015009473  
Fecha : 2015/01/30  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

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

Bogotá - Colombia  
www.invima.gov.co



Composición:

Cada tableta contiene clozapina base 100 mg

Cada tableta contiene clozapina 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico 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. Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por causas diversas o trastornos renales o cardíacos 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Interacciones

-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014

-Información para el prescriptor versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014

-Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014

-Interacciones:

### Interacciones relacionadas con la farmacodinamia:

Interacciones farmacodinámicas previsibles que hacen que no se recomiende el uso simultáneo:

Los medicamentos con gran capacidad mielodepresora no deben administrarse junto con Clozaril.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, habrá que tener cautela cuando se prescriba Clozaril junto con fármacos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc o de provocar desequilibrios electrolíticos.

### Interacciones farmacodinámicas observadas que hay que tener en cuenta:

Se recomienda especial precaución al iniciar un tratamiento con Clozaril en pacientes que estén recibiendo (o hayan recibido recientemente) una benzodiazepina o algún otro psicofármaco, ya que podrían correr un mayor riesgo de colapso circulatorio que, en algunos casos, puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio.

El uso simultáneo de litio o de otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central puede incrementar el riesgo de aparición de un síndrome maligno por neurolépticos.

Se han registrado casos esporádicos, pero graves, de convulsiones, incluida la aparición de convulsiones en pacientes no epilépticos, así como algunos casos de delirio cuando Clozaril se ha administrado junto con ácido valproico. Estos efectos posiblemente se deban a una interacción farmacodinámica cuyo mecanismo no se ha dilucidado.

### Interacciones farmacodinámicas previsibles que hay que tener en cuenta:

La clozapina puede potenciar los efectos centrales del alcohol, de los inhibidores de la monoaminoxidasa y de los depresores del sistema nervioso central, como los narcóticos, los antihistamínicos o las benzodiazepinas.

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, se requiere precaución cuando se administren conjuntamente medicamentos con efectos anticolinérgicos, hipotensores o depresores de la respiración.

Debido a sus propiedades antialfaadrenérgicas, la clozapina podría reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina y demás agentes predominantemente alfaadrenérgicos e invertir el efecto vasopresor de la epinefrina.

### Interacciones relacionadas con la farmacocinética:

La clozapina es un sustrato de muchas isoenzimas del citocromo P450, en especial de las isoenzimas 1A2 y 3A4. Por ello, el riesgo de interacciones metabólicas debido a un

efecto sobre alguna isoforma en particular es pequeño. No obstante, se requiere cautela en pacientes que reciban tratamientos simultáneos con otras sustancias que sean inhibitoras o inductoras de estas enzimas.

Hasta el día de hoy no se ha observado ninguna interacción clínicamente importante con los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas y los antiarrítmicos del tipo 1<sub>C</sub>, que se fijan a la isoenzima 2D6 del citocromo P450.

Interacciones farmacocinéticas observadas que hay que tener en cuenta:

La administración simultánea de inductores de las enzimas del citocromo P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los fármacos que inducen la actividad de la isoenzima 3A4 y tienen interacciones documentadas con la clozapina son, por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína y la rifampicina.

La administración simultánea de inhibidores de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los fármacos que inhiben la actividad de las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo de la clozapina y tienen interacciones documentadas son, por ejemplo, la cimetidina, eritromicina (3A4), fluvoxamina (1A2), perazina (1A2), ciprofloxacino (1A2) y anticonceptivos orales (1A2, 3A4, 2C19).
- La concentración plasmática de clozapina aumenta con la ingestión de cafeína (1A2) y disminuye en aproximadamente un 50% tras un intervalo de cinco días sin consumo de cafeína.
- También se han registrado concentraciones plasmáticas elevadas de clozapina en pacientes tratados de forma simultánea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como la paroxetina (1A2), sertralina, fluoxetina o citalopram.

Interacciones farmacocinéticas previsibles que hay que tener en cuenta:

La administración simultánea de inductores de las enzimas del citocromo P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas de la clozapina.

- Entre los inductores conocidos de la isoenzima 1A2 figuran, por ejemplo, el omeprazol y el tabaco. En caso de interrupción súbita del hábito de fumar, la concentración plasmática de clozapina puede aumentar, incrementando los efectos adversos.

La administración simultánea de inhibidores de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina.

Los inhibidores potentes de la CYP3A, tales como los antimicóticos azólicos y los inhibidores de la proteasa, pueden aumentar asimismo las concentraciones plasmáticas de clozapina, pero hasta la fecha no se han comunicado interacciones.

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

- Interacciones
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014
- Información para el prescriptor versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014
- Declaración Sucinta versión 2014-PSB/GLC-0717-s, de 4 de Diciembre de 2014

-Interacciones:

Interacciones relacionadas con la farmacodinamia:

Interacciones farmacodinámicas previsibles que hacen que no se recomiende el uso simultáneo:

Los medicamentos con gran capacidad mielodepresora no deben administrarse junto con Clozaril.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, habrá que tener cautela cuando se prescriba Clozaril junto con fármacos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc o de provocar desequilibrios electrolíticos.

Interacciones farmacodinámicas observadas que hay que tener en cuenta:

Se recomienda especial precaución al iniciar un tratamiento con Clozaril en pacientes que estén recibiendo (o hayan recibido recientemente) una benzodiazepina o algún otro psicofármaco, ya que podrían correr un mayor riesgo de colapso circulatorio que, en algunos casos, puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio.

El uso simultáneo de litio o de otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central puede incrementar el riesgo de aparición de un síndrome maligno por neurolépticos.

Se han registrado casos esporádicos, pero graves, de convulsiones, incluida la aparición de convulsiones en pacientes no epilépticos, así como algunos casos de delirio cuando Clozaril se ha administrado junto con ácido valproico. Estos

efectos posiblemente se deban a una interacción farmacodinámica cuyo mecanismo no se ha dilucidado.

**Interacciones farmacodinámicas previsibles que hay que tener en cuenta:**

La clozapina puede potenciar los efectos centrales del alcohol, de los inhibidores de la monoaminoxidasa y de los depresores del sistema nervioso central, como los narcóticos, los antihistamínicos o las benzodiazepinas.

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, se requiere precaución cuando se administren conjuntamente medicamentos con efectos anticolinérgicos, hipotensores o depresores de la respiración.

Debido a sus propiedades antialfaadrenérgicas, la clozapina podría reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina y demás agentes predominantemente alfaadrenérgicos e invertir el efecto vasopresor de la epinefrina.

**Interacciones relacionadas con la farmacocinética:**

La clozapina es un sustrato de muchas isoenzimas del citocromo P450, en especial de las isoenzimas 1A2 y 3A4. Por ello, el riesgo de interacciones metabólicas debido a un efecto sobre alguna isoforma en particular es pequeño. No obstante, se requiere cautela en pacientes que reciban tratamientos simultáneos con otras sustancias que sean inhibidoras o inductoras de estas enzimas.

Hasta el día de hoy no se ha observado ninguna interacción clínicamente importante con los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas y los antiarrítmicos del tipo 1c, que se fijan a la isoenzima 2D6 del citocromo P450.

**Interacciones farmacocinéticas observadas que hay que tener en cuenta:**

La administración simultánea de inductores de las enzimas del citocromo P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los fármacos que inducen la actividad de la isoenzima 3A4 y tienen interacciones documentadas con la clozapina son, por ejemplo, la carbamazepina, la fenitoína y la rifampicina.

La administración simultánea de inhibidores de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina.

- Los fármacos que inhiben la actividad de las principales isoenzimas implicadas en el metabolismo de la clozapina y tienen interacciones documentadas son, por ejemplo, la cimetidina, eritromicina (3A4), fluvoxamina

(1A2), perazina (1A2), ciprofloxacino (1A2) y anticonceptivos orales (1A2, 3A4, 2C19).

- La concentración plasmática de clozapina aumenta con la ingestión de cafeína (1A2) y disminuye en aproximadamente un 50% tras un intervalo de cinco días sin consumo de cafeína.
- También se han registrado concentraciones plasmáticas elevadas de clozapina en pacientes tratados de forma simultánea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como la paroxetina (1A2), sertralina, fluoxetina o citalopram.

**Interacciones farmacocinéticas previsibles que hay que tener en cuenta:**

La administración simultánea de inductores de las enzimas del citocromo P450 puede reducir las concentraciones plasmáticas de la clozapina.

- Entre los inductores conocidos de la isoenzima 1A2 figuran, por ejemplo, el omeprazol y el tabaco. En caso de interrupción súbita del hábito de fumar, la concentración plasmática de clozapina puede aumentar, incrementando los efectos adversos.

La administración simultánea de inhibidores de la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de clozapina. Los inhibidores potentes de la CYP3A, tales como los antimicóticos azólicos y los inhibidores de la proteasa, pueden aumentar asimismo las concentraciones plasmáticas de clozapina, pero hasta la fecha no se han comunicado interacciones.

#### **3.4.11. ZINNAT® TABLETAS 500 mg ZINNAT® SUSPENSION 250 mg/5 mL.**

Expediente : 20006926/218560  
Radicado : 2015014462/2015014461  
Fecha : 2015/02/11  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 601,44 mg de axetil cefuroxima equivalente a 500 mg de cefuroxima

Cada 100 mL contiene 5 g de axetilo de cefuroxima

Forma farmacéutica: Tableta, granulos

Indicaciones: Zinnat® es un profármaco oral del antibiótico bactericida cefuroxima perteneciente a la clase de las cefalosporinas, el cual es resistente a la mayoría de las beta-lactamasas y es activo contra una amplia gama de microorganismos gramnegativos y grampositivos. se indica en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias sensibles. La susceptibilidad a Zinnat® variará geográficamente y con el tiempo, y deberían consultarse los datos de susceptibilidad local donde se encuentren disponibles. Entre las indicaciones se incluyen: - infecciones de las vías respiratorias superiores, por ejemplo: infecciones del oído, nariz y garganta, como otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis. - infecciones de las vías respiratorias inferiores, por ejemplo: neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica - infecciones de las vías genitourinarias, por ejemplo: pielonefritis, cistitis y uretritis - infecciones de la piel y de las partes blandas, por ejemplo: furunculosis, pioderma e impétigo - gonorrea, uretritis gonocócica aguda sin complicaciones y cervicitis - tratamiento de la enfermedad de lyme en etapa temprana y prevención subsiguiente de la etapa tardía de la enfermedad de lyme en adultos y niños mayores de 12 años de edad. La cefuroxima también se encuentra disponible como sal sódica (Zinacef®) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia (Zinacef®) para administración parenteral. Esto permite utilizar una terapia secuencial con el mismo antibiótico en aquellas situaciones donde se indique clínicamente un cambio de terapia parenteral a terapia oral. En situaciones adecuadas, Zinnat® es eficaz cuando se emplea después de una terapia parenteral inicial con Zinacef® (cefuroxima sódica), en el tratamiento de la neumonía y las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las cefalosporinas.

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:

- Farmacodinamia
- Inserto versión GDS 25/IPI05 del 6 de Julio de 2014
- Información para el prescribir versión GDS 25/IPI05 del 6 de Julio de 2014

- Farmacodinamia:

La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.

Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
<u>Especies comúnmente sensibles</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus (meticilina susceptible)*</i> <i>Coagulase negative staphylococcus (meticilina susceptible)</i>  Streptococcus pyogenes* Estreptococo beta-hemolítico *
<u>Aerobios gram negativos:</u> Haemophilus influenzae* incluyendo cepas resistentes a la ampicilina Haemophilus parainfluenzae* Moraxella catarrhalis* Neisseria gonorrhoea* incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinas
<u>Anaerobios gram positivos:</u> Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
<u>Espiroquetas:</u> Borrelia burgdorferi*
<u>Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u>  Streptococcus pneumoniae*
<u>Aerobios gram negativos:</u> Citrobacter spp. no incluyendo C. freundii Enterobacter spp. no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae Escherichia coli* Klebsiella spp. incluyendo Klebsiella pneumoniae* Proteus mirabilis Proteus spp. no incluyendo P. penneri y P. vulgaris Providencia spp.
<u>Anaerobios gram positivos:</u> Clostridium spp. no incluyendo C. difficile
<u>Anaerobios gram negativos:</u> Bacteroides spp. no incluyendo B. fragilis Fusobacterium spp.

<u>Microorganismos con resistencia intrínseca</u>
<u>Aerobios gram positivos:</u> Enterococcus spp. incluyendo E. faecalis y E. faecium Listeria monocytogenes
<u>Aerobios gram negativos:</u> Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa Serratia spp. Stenotrophomonas maltophilia
<u>Anaerobios gram positivos:</u> Clostridium difficile
<u>Anaerobios gram negativos:</u> Bacteroides fragilis
<u>Otros:</u> Chlamydia especies Mycoplasma especies Legionella especies

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

**-Farmacodinamia**

**-Inserto versión GDS 25/IPI05 del 6 de Julio de 2014**

**-Información para el prescribir versión GDS 25/IPI05 del 6 de Julio de 2014**

**- Item de Farmacodinamia:**

**La prevalencia de resistencia adquirida es variable geográficamente y con el tiempo, y para algunas especies selectas puede ser muy alta. La información local de resistencia es deseable, particularmente cuando se trata infecciones graves.**

<b>Sensibilidad in vitro de microorganismos frente a cefuroxima</b> En los casos donde se ha demostrado la eficacia de cefuroxima axetil en estudios clínicos, se indica con un asterisco (*).
<b><u>Especies comúnmente sensibles</u></b>
<b><u>Aerobios gram positivos:</u></b>

<p><i>Staphylococcus aureus (meticilina susceptible)*</i> <i>Coagulase negative staphylococcus (meticilina susceptible)</i></p> <p><b>Streptococcus pyogenes*</b> <b>Estreptococo beta-hemolítico *</b></p>
<p><b><u>Aerobios gram negativos:</u></b> <b>Haemophilus influenzae*</b> incluyendo cepas resistentes a la ampicilina <b>Haemophilus parainfluenzae*</b> <b>Moraxella catarrhalis*</b> <b>Neisseria gonorrhoea*</b> incluyendo cepas productoras y no productoras de penicilinasa</p>
<p><b><u>Anaerobios gram positivos:</u></b> <b>Peptostreptococcus spp.</b> <b>Propionibacterium spp.</b></p>
<p><b><u>Espiroquetas:</u></b> <b>Borrelia burgdorferi*</b></p>
<p><b><u>Especies cuya resistencia adquirida puede ser un problema</u></b></p>
<p><b><u>Aerobios gram positivos:</u></b> <b>Streptococcus pneumoniae*</b></p>
<p><b><u>Aerobios gram negativos:</u></b> <b>Citrobacter spp.</b> no incluyendo C. freundii <b>Enterobacter spp.</b> no incluyendo E. aerogenes y E. cloacae <b>Escherichia coli*</b> <b>Klebsiella spp.</b> incluyendo Klebsiella pneumoniae* <b>Proteus mirabilis</b> <b>Proteus spp.</b> no incluyendo P. penneri y P. vulgaris <b>Providencia spp.</b></p>
<p><b><u>Anaerobios gram positivos:</u></b> <b>Clostridium spp.</b> no incluyendo C. difficile</p>
<p><b><u>Anaerobios gram negativos:</u></b> <b>Bacteroides spp.</b> no incluyendo B. fragilis <b>Fusobacterium spp.</b></p>
<p><b><u>Microorganismos con resistencia intrínseca</u></b></p>
<p><b><u>Aerobios gram positivos:</u></b> <b>Enterococcus spp.</b> incluyendo E. faecalis y E. faecium <b>Listeria monocytogenes</b></p>
<p><b><u>Aerobios gram negativos:</u></b> <b>Acinetobacter spp.</b> <b>Burkholderia cepacia</b> <b>Campylobacter spp.</b> <b>Citrobacter freundii</b> <b>Enterobacter aerogenes</b> <b>Enterobacter cloacae</b> <b>Morganella morganii</b></p>

<b>Proteus penneri</b> <b>Proteus vulgaris</b> <b>Pseudomonas spp. incluyendo Pseudomonas aeruginosa</b> <b>Serratia spp.</b> <b>Stenotrophomonas maltophilia</b>
<u><b>Anaerobios gram positivos:</b></u> <b>Clostridium difficile</b>
<u><b>Anaerobios gram negativos:</b></u> <b>Bacteroides fragilis</b>
<u><b>Otros:</b></u> <b>Chlamydia especies</b> <b>Mycoplasma especies</b> <b>Legionella especies</b>

### 3.4.12. VENTILAN OSP INHALADOR

Expediente : 19900625  
 Radicado : 2015014459  
 Fecha : 2015/02/11  
 Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene sulfato de salbutamol micronizado equivalente a 100 µg de salbutamol

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas. Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a ventilan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Parto prematuro y amenaza de aborto.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014

#### Nuevas Contraindicaciones:

Ventilan se contraíndica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o

con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Ventilan Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Ventilan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Ventilan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.**

**Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.**

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.**

**El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.**

**El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o,**

si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con Ventilan Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Ventilan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

### 3.4.13. IMOVAX D.T. ADULTO

Expediente : 19940566  
Radicado : 2015009593  
Fecha : 2015/01/30  
Fecha CR : 2015/02/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL contiene 2 UI de toxoide difterico purificado, 20 UI de toxoide tetánico purificado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Indicada para adultos y adolescentes en los siguientes casos:  
Inmunizaciones de refuerzos de rutina contra difteria y tétanos para reforzar la inmunización activa. El contenido de toxoide diftérico es reducido a un décimo de una dosis normal para disminuir los riesgos de una reacción de hipersensibilidad severa.  
Inmunización primaria.

Profilaxis de postexposición luego de una herida con propensión al tétanos, en caso de necesidad de una inyección de refuerzo de difteria.

Contraindicaciones: Alergia a alguno de los componentes. La vacuna debe posponerse en caso de fiebre y enfermedad de aguda o crónica evolución, excepto en presencia de un riesgo potencialmente letal, como una herida con propensión al tétanos. Reacción de hipersensibilidad o neurológica después de una vacunación previa. No administrar por inyección intravascular. Evitar en personas que no han completado un curso primario ni recibido una dosis de refuerzo en los cinco años anteriores. La terapia inmunosupresora o inmunodeficiencia puede reducir una respuesta reducida de anticuerpo para activar la inmunización. En tales casos, se recomienda que la vacunación sea pospuesta hasta el final del tratamiento, o que el nivel de protección del sujeto sea revisado. La vacunación de sujetos con inmunodepresión crónica como la infección hiv se recomienda si la patología subyacente permite la inducción de una respuesta de anticuerpo, aún limitada

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia.

- Nuevas Contraindicaciones:

No utilice nunca Imovax dT adulto:

- Si es alérgico a uno de los componentes de la vacuna.
- Si ha tenido alguna reacción alérgica o un trastorno neurológico después de una inyección precedente de vacuna.
- Si tiene fiebre o una enfermedad aguda, o una enfermedad crónica en periodo evolutivo, se debe aplazar la vacuna.
- En caso de duda, es indispensable que consulte a su médico o farmacéutico.

### Nuevas Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Imovax dT adulto:

Informe a su médico:

- Si padece inmunodepresión o si sigue un tratamiento inmunosupresor.
- Si es alérgico o si ya ha tenido una reacción alérgica anormal durante la administración anterior de una vacuna.
- Si se le ha administrado una vacuna antidiftérica y antitetánica en los últimos 5 años.
- Si se ha presentado un síndrome de Guillain Barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en el brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenga toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso deberá ser evaluada por el médico.

Informe a su médico o farmacéutico si ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

**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:

#### - Nuevas Contraindicaciones:

**No utilice nunca Imovax dT adulto:**

- Si es alérgico a uno de los componentes de la vacuna.
- Si ha tenido alguna reacción alérgica o un trastorno neurológico después de una inyección precedente de vacuna.
- Si tiene fiebre o una enfermedad aguda, o una enfermedad crónica en periodo evolutivo, se debe aplazar la vacuna.
- En caso de duda, es indispensable que consulte a su médico o farmacéutico.

### Nuevas Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado con Imovax dT adulto:

Informe a su médico:

- Si padece inmunodepresión o si sigue un tratamiento inmunosupresor.

- Si es alérgico o si ya ha tenido una reacción alérgica anormal durante la administración anterior de una vacuna.
- Si se le ha administrado una vacuna antidiftérica y antitetánica en los últimos 5 años.
- Si se ha presentado un síndrome de Guillain Barré (sensibilidad anormal, parálisis) o neuropatía del plexo braquial (parálisis, dolor difuso en el brazo y hombro) tras la inyección de una vacuna que contenga toxoide tetánico (vacuna contra el tétanos), la decisión de administrar de nuevo una vacuna que contenga toxoide tetánico, en este caso deberá ser evaluada por el médico.

Informe a su médico o farmacéutico si ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### 3.4.14. GLUCEMIN® TABLETAS 30 mg

Expediente : 19927640  
Radicado : 2014118448  
Fecha : 2014/09/16  
Fecha CR : 2015/02/20  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos  
Titular : Grupo Internacional Farmaceutico Grufarma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene pioglitazona clorhidrato equivalente a 30 mg de pioglitazona base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glicémico en los pacientes con diabetes tipo 2, que no ha respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, enfermedad hepática activa. Embarazo, lactancia, menores de 18 años.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición de contraindicaciones y advertencias allegadas por el interesado, acogiendo a la revisión de oficio, de acuerdo al Acta No. 33, numeral 3.6.3. de 2011 y Acta No. 39, numeral 3.6.2 del 2011, figurando en adelante de la siguiente manera:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, enfermedad hepática activa. Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo periódico de las enzimas hepáticas.

No utilice en pacientes con cáncer de vejiga activa.

**Advertencias:** La pioglitazona sola o asociada puede ocasionar retención hídrica y empeora la falla cardíaca preexistente, en cuyo caso debe discontinuarse su administración.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias, para el producto de la referencia, únicamente así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, enfermedad hepática activa. Embarazo, lactancia, menores de 18 años. Los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo periódico de las enzimas hepáticas. No utilice en pacientes con cáncer de vejiga activa. Insuficiencia cardíaca clasificación III y IV

**Advertencias:** La pioglitazona sola o asociada puede ocasionar retención hídrica y empeora la falla cardíaca preexistente, en cuyo caso debe discontinuarse su administración. Riesgo aumentado de cáncer de vejiga en pacientes que utilicen el medicamento por más de 1 año

### 3.4.15. ATEMPERATOR 500 mg TABLETAS

Expediente : 49139  
Radicado : 2014058519  
Fecha CR : 2015/02/16

Fecha : 2014/05/16  
Titular : Laboratorios Bago de Colombia LTDA  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de valproato de magnesio equivalente a 468.5 mg de ácido valproico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones: Tratamiento de la manía aguda, episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar y profilaxis de episodios de migraña, manejo de la epilepsia del tipo pequeño mal

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación D). Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman este medicamento.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora emitir concepto correspondiente a las indicaciones, contraindicaciones y advertencias del producto Atemperador 500 mg tabletas, teniendo en cuenta que en el mercado se encuentran productos con el principio activo divalproato de sodio, los cuales presentan mayores contraindicaciones y que algunos de los llamados por alertas de seguridad han sido específicos para la sal sódica o ácido valproico y no la para la sal magnésica.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que los llamados a Revisión de Oficio que se han realizado para los productos con principio activo Divalproato de Sodio se hacen extensivos para todos los productos que incluyan como principio activo las sales de ácido valproico, incluyendo valproato de magnesio.

**3.4.16. NIQUITIN 4 mg COMPRIMIDOS  
NIQUITIN 2 mg COMPRIMIDOS (LOZENGES)**

Expediente : 19964128/19964127  
Radicado : 2015019839/2015019838  
Fecha : 2015/02/20  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

**Composición:**

Cada tableta contiene 4 mg de nicotina polacrilex (20%)  
Cada tableta contiene 2 mg de nicotina

Forma farmacéutica: Tableta bucal

Indicaciones: Coadyuvante en el alivio de los síntomas de abstinencia asociados con la suspensión del uso del cigarrillo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la nicotina. Niños y adultos no fumadores. Infarto agudo del miocardio, angina de pecho, arritmias cardíacas graves. Embarazo y lactancia. Casos de hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, hipertiroidismo, enfermedad ulcerosa-péptica, diabetes insulino-dependiente, feocromocitoma y daños renal o hepáticos severos. Pacientes no fumadores.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescriptor Versión 06 (Febrero de 2015) GDSV 5.0

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la nicotina o algunos componentes de la fórmula.

Contiene Aceite de soya, contraindicado en personas alérgicas al maní o a la soya.

Nuevas Precauciones y advertencias:

-Pacientes que tienen diabetes: al dejar de fumar, con o sin tratamiento de reemplazo de nicotina, los valores de glucosa en sangre puede presentar mayores variaciones, por

lo que es importante que las personas con diabetes hagan un monitoreo más estricto de sus glicemias durante el uso del producto.

-Pacientes hospitalizados por infarto en el miocardio, arritmias severas o accidente cerebro vascular, que se consideren hemodinámicamente inestables deben ser alentados a dejar de fumar con intervenciones no farmacológicas. Si estas fallan, para este grupo de pacientes puede considerarse el uso de los comprimidos de nicotina; no obstante, como la información sobre la seguridad del tratamiento en ellos es limitada, la iniciación se debe hacer bajo supervisión médica. Una vez los pacientes sean dados de alta del hospital, pueden utilizar normalmente el tratamiento de reemplazo con nicotina.

-Si hay un incremento clínicamente significativo de efectos cardiovasculares o de otro tipo que puedan ser atribuidos a la nicotina, la dosis de los comprimidos de nicotina deben ser disminuidos o discontinuados.

-La combinación de terapias de reemplazo de nicotina no deberían ser usadas en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, sin que previamente se realice una evaluación por parte de un profesional de la salud, de la relación riesgo / beneficio.

-Se debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y beneficios de la nicotina antes del uso de este producto en pacientes que estén tomando una terapia anticonvulsivante o con historial de epilepsia, dado que se han reportado casos de convulsiones asociados a la nicotina.

-La nicotina por vía oral puede exacerbar los síntomas en personas que sufren de esofagitis activa, inflamación oral o faríngea, gastritis, úlcera gástrica o úlcera péptica.

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

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Información para el prescriptor Versión 06 (Febrero de 2015) GDSV 5.0

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la nicotina o algunos componentes de la fórmula.**

**Contiene Aceite de soya, contraindicado en personas alérgicas al maní o a la soya.**

**Nuevas Precauciones y advertencias:**

- **Pacientes que tienen diabetes:** al dejar de fumar, con o sin tratamiento de reemplazo de nicotina, los valores de glucosa en sangre puede presentar mayores variaciones, por lo que es importante que las personas con diabetes hagan un monitoreo más estricto de sus glicemias durante el uso del producto.
- **Pacientes hospitalizados por infarto en el miocardio, arritmias severas o accidente cerebro vascular,** que se consideren hemodinámicamente inestables deben ser alentados a dejar de fumar con intervenciones no farmacológicas. Si estas fallan, para este grupo de pacientes puede considerarse el uso de los comprimidos de nicotina; no obstante, como la información sobre la seguridad del tratamiento en ellos es limitada, la iniciación se debe hacer bajo supervisión médica. Una vez los pacientes sean dados de alta del hospital, pueden utilizar normalmente el tratamiento de reemplazo con nicotina.
- **Si hay un incremento clínicamente significativo de efectos cardiovasculares o de otro tipo que puedan ser atribuidos a la nicotina,** la dosis de los comprimidos de nicotina deben ser disminuidos o discontinuados.
- **La combinación de terapias de reemplazo de nicotina no deberían ser usadas en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida,** sin que previamente se realice una evaluación por parte de un profesional de la salud, de la relación riesgo / beneficio.
- **Se debe evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y beneficios de la nicotina antes del uso de este producto en pacientes que estén tomando una terapia anticonvulsivante o con historial de epilepsia,** dado que se han reportado casos de convulsiones asociados a la nicotina.
- **La nicotina por vía oral puede exacerbar los síntomas en personas que sufren de esofagitis activa, inflamación oral o faríngea, gastritis, úlcera gástrica o úlcera péptica.**
- **Manténgase el producto fuera de la vista y del alcance de los niños.**

**3.4.17. SALBUTAN INHALADOR**

Expediente : 19956509  
Radicado : 2015018861  
Fecha : 2015/0219  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene salbutamol sulfato equivalente a 100 µg de salbutamol

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos. Administrado a dosis terapéuticas, actúa sobre los receptores beta-2 adrenérgicos del músculo bronquial, teniendo una mínima o nula acción sobre los receptores beta-1 adrenérgicos del corazón. Debido a su rápida acción, es un medicamento particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de los ataques de asma leve, así como para el tratamiento de las exacerbaciones agudas que se presentan en los pacientes con asma moderada y severa. Los pacientes con asma severa o inestable no sólo deben recibir tratamiento con broncodilatadores, ni terapia en la que estos agentes jueguen un papel principal. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de pef (por sus siglas en inglés peak expiratory flow) por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos valores no vuelven totalmente a la normalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con dosis más altas de corticoesteroides inhalados (p.ej., más de 1mg/día de dipropionato de beclometasona) u orales.

Al administrar este tratamiento primario basado en corticoesteroides, salbutan/ ventilan proporciona a los pacientes con asma severa una medicación de rescate esencial para tratar exacerbaciones agudas. Si no hay una respuesta rápida o completa a esta medicación de rescate, entonces se requiere asesoría médica y tratamiento urgentes. salbutan / ventilan proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) y rápida (en cinco minutos) que actúa contra la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. Es un medicamento adecuado para emplearse en el alivio y prevención de los síntomas asmáticos. Salbutan/ ventilan debe emplearse para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para evitar su aparición en aquellas circunstancias en las que el paciente sabe que experimentará un ataque asmático (p.ej. antes de una rutina de ejercicio o de una exposición inevitable a alérgenos). Salbutan/ ventilan es particularmente valioso si se emplea como medicación de rescate en los pacientes con asma leve, moderada o severa, siempre y cuando su dependencia no retrase la introducción y el empleo de una terapia regular con corticoesteroides inhalados.

Contraindicaciones: Salbutan/Ventilan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. aunque suele emplearse la formulación ventilan en solución intravenosa, y ocasionalmente ventilan en

tabletas y ventilan supositorios, para el tratamiento de mujeres que presentan parto prematuro, sin complicaciones ocasionadas por trastornos como placenta previa, hemorragia prenatal o toxemia gravídica, no es adecuado utilizar formulaciones salbutan/ ventilan para inhalación en el tratamiento de parto prematuro. Las formulaciones salbutan/ ventilan no deben utilizarse en casos de amenaza de aborto.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Salbutan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación Salbutan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de acción rápida, si está disponible inmediatamente. La terapia con Salbutan Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Salbutan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

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

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.**
- **Inserto versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014**
- **Información para prescribir versión GDS25/IPI09 del 14 de Abril de 2014**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Salbutan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.**

**Las formulaciones no I.V. de Ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.**

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.**

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación Salbutan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de acción rápida, si está disponible inmediatamente. La terapia con Salbutan Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de Salbutan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

### 3.4.18. CARDIO-SPECT

Expediente : 19932082  
Radicado : 2013151254  
Fecha : 2013/12/18  
Interesado : Medi-Radiopharma Ltda.

Composición: Cada vial contiene tetra (2-metoxi-isobutil-isonitril)-cu (i)- tetrafluoroborato 0,12 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Útil en la investigación de enfermedades isquémicas del corazón, de infartos del miocardio y en la evaluación de la función global ventricular.

Contraindicaciones: No debe administrar a personas menores de 18 años ni en mujeres embarazadas, a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión concepto de las advertencias y precauciones reportadas por FDA para el producto Cardio-spect (Tecnecio 99 sestamibi):

Advertencias y precauciones según FDA para Tecnecio 99 sestamibi:

Los pacientes con enfermedad cardíaca o sospecha deben ser monitoreados continuamente y contar con procedimientos médicos aceptados y seguros. No es frecuente que ocurra muerte entre las 4-24 horas posterior al uso de Tecnecio 99 sestamibi, lo cual se asocia a pruebas de estrés cardiovascular.

La inducción farmacológica de estrés cardiovascular puede estar asociado con serios eventos adversos como infarto del miocardio, arritmia, hipotensión, broncoconstricción y eventos cerebrovasculares.

Tecnecio 99 sestamibi esta raramente asociado con alergia severa aguda y reacciones anafilácticas de angioedema y urticaria generalizada. En algunos pacientes los síntomas alérgicos se desarrollan durante la segunda inyección de cardio spect.

Fuente: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/019785s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019785s018lbl.pdf)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto con el fin de solicitar al Grupo de Farmacovigilancia - Grupo Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una revisión sobre la información de seguridad para los productos con principio activo Tecnecio 99 sestamibi.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### 3.5.1. FARMA D 1000 UI CAPSULAS BLANDAS DE GELATINA

Expediente : 20027119  
Radicado : 2014033071/2014132378  
Fecha : 2014/10/14  
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene vitamina D3 (1000000 UI/g) (equivalente a 1000 UI de vitamina D3) 1,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014030781, generado por concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2014, numeral 3.5.2., para continuar con la modificación de condición de venta para el producto de la referencia de venta con fórmula facultativa a venta sin fórmula facultativa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el cambio de condición de venta para el producto de la referencia por cuanto su diagnóstico requiere de un examen médico integral, diagnóstico y seguimiento apropiado, lo anterior en contravía del numeral 2, artículo 1 de la Resolución 0886 de 2004, en cual se cita a continuación:

***“Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios.”***

### 3.5.2. HUMYLUB OFTENEO

Expediente : 20001982  
Radicado : 2015020197  
Fecha : 2015/02/20  
Interesado : Laboratorios Sophia de Colombia LTDA

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene 1.8 mg de condroitin sulfato de sodio (origen bovino), 1 mg de hialuronato de sodio

Forma Farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Lubricante ocular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud de modificación de condición de venta para el producto de la referencia de venta con fórmula facultativa a venta sin fórmula facultativa. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de inserto versión 32236.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de condición de venta para el producto de la referencia, así:

**De:** Venta con fórmula facultativa

**A:** Venta sin fórmula facultativa

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 32236 para el producto de la referencia.

### 3.6 INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. HIDROXICINA

Radicado : 15028423  
Fecha : 19/03/2015  
Interesado : Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionada a los medicamentos que contienen Hidroxicina como principio activo con base en la alerta emitida por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó que había completado una revisión de los medicamentos que contienen la Hidroxicina. Esto debido a la preocupación por el riesgo de potenciales efectos sobre el ritmo cardíaco asociado con estos medicamentos. Las indicaciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina varían considerablemente entre los países de la unión Europea, y pueden incluir su uso para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, el alivio del prurito, premedicación de cirugía, y tratamiento de trastornos del sueño.

El PRAC consideró que la Hidroxicina se asocia con un pequeño pero definitivo riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes. Con base en los datos evaluados el comité recomienda que Hidroxicina puede seguir utilizándose siempre que se tomen las medidas para reducir al mínimo el riesgo de problemas con el ritmo cardiaco. Estas medidas incluyen:

- *“El uso del medicamento en la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible.*
- *No se recomienda en paciente de la tercera edad.*
- *La dosis máxima diaria debe ser de no más de 100 mg en adultos (50 mg en los ancianos si el uso no se puede evitar), y 2 mg por kg de peso corporal al ser utilizadas en los niños de hasta 40 kg de peso.*
- *Debe evitarse en pacientes que tienen factores de riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco o si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT. También es necesario tener precaución en pacientes que toman medicamentos que disminuyan la frecuencia cardiaca o disminuyen el nivel de potasio en la sangre, ya que estos también aumentan el riesgo de problemas con el ritmo cardíaco.”*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC recomendó lo siguiente:

- *“Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con:*
  - *Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.*
  - *Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).*
- *No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.*
- *Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.*
- *En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:*
  - *En adultos: 100 mg/día*
  - *En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/ día*
- *Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.”*

En Colombia el principio activo Hidroxizina cuenta con 29 registros sanitarios INVIMA vigentes y el perfil de seguridad del medicamento es:

Indicaciones aprobadas en el INVIMA: actualmente se encuentran la siguiente indicación:

“Antihistamínico, Sedante, Hipnótico”.

Contraindicaciones en el INVIMA:

“Hipersensibilidad a los componentes. Administración concomitante con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, en embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertensión,

hipertiroidismo, úlcera péptica, enfermedades cardiovasculares o hipertrofia prostática. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse actividades que requieran ánimo vigilante, no conducir vehículos ni operar maquinaria”.

Análisis y Propuestas por parte del Grupo de Farmacovigilancia:

1. Se recomienda incluir en las contraindicaciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina como principio activo:

El uso de Hidroxicina está contraindicado en pacientes con:

- Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido
- Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

2. Se recomienda incluir en las advertencias de los medicamentos que contienen Hidroxicina como principios activo:

- No se recomienda utilizar Hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.
- Se debe administrar Hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar:
  - En adultos: 100 mg/día
  - En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día
- Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

3. Se recomienda incluir en las precauciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina como principios activo:

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo Hidroxicina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**1) Incluir en el ítem de Contraindicaciones**

**El uso de Hidroxicina está contraindicado en pacientes con:**

- **Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido**
- **Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).**

**2) Incluir en el ítem de Advertencias:**

- **No se recomienda utilizar Hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.**
- **Se debe administrar Hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar:**
  - **En adultos: 100 mg/día**
  - **En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día**
- **Se debe informar a los pacientes contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con Hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.**
- **Se recomienda incluir en las precauciones de los medicamentos que contienen Hidroxicina como principios activo:**

**Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.**

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. VIGABATRINA 500 mg TABLETAS

Expediente : 20073031  
Radicado : 2014014640/2014091356/2015015536  
Fecha : 2014/02/12  
Interesado : Dumian Medical S.A.S  
Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de vigabatrina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante. Vigabatrina está indicado en el tratamiento de la epilepsia. Se puede emplear en asociación o como monoterapia en pacientes con epilepsia no controlada satisfactoriamente por la terapia convencional, o como monoterapia en pacientes con epilepsia diagnosticada recientemente. También está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales y crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, así como en espasmos infantiles (Síndrome de West).

Contraindicaciones: Vigabatrina está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la Vigabatrina o a alguno de los componentes de la fórmula, así como durante el embarazo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2014042663 generada por concepto emitido en Acta No. 21 de 2014, numeral 3.2.6., para continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta argumentos que permitan modificar el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica su recomendación de negación para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la validación de la metodología analítica fue insatisfactoria para el estudio realizado.

### 3.8.2. METFORMINA 850 mg TABLETAS

Expediente : 20048776  
Radicado : 2014164700 / 2012062102  
Fecha : 12/12/2014  
Interesado : Allianz Group International Ltda.  
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 850 mg metformina.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Antihiper glucemiante oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad. Cetoacidosis diabética, precoma diabético. I.R. (Clcr < 60 ml/min). Patología aguda con riesgo de alteración renal: deshidratación, infección grave, shock. Enfermedad aguda o crónica con riesgo de hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. I.H., intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014037229 del 11 de Noviembre de 2014, mediante la cual se niega la solicitud de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto Metformina 850 mg Tabletas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia por cuanto los perfiles de disolución allegados solo se hicieron a un pH de 6.8 lo cual es insuficiente, teniendo en cuenta que se deben presentar perfiles de disolución a los 3 pHs fisiológicos 1.2, 4.5 y 6.2.

### 3.8.3 TAFINLAR® (Dabrafenib) 50 mg CÁPSULAS DURAS Tramites antiguos TAFINLAR® (Dabrafenib) 75 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20066919  
Radicado : 2013105202 / 2014107636  
Fecha : 27/08/2014  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de dabrafenib.

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabrafenib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Tafinlar® está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico, con una mutación BRAF V600E.

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

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2014018218 del 17 de Junio de 2014, generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.9, en el sentido de modificar el Artículo Primero de la resolución a fin que: Se elimine de la información aprobada las siguientes advertencias y precauciones:

- Hemorragia
- Tromboembolismo venoso
- Cardiomiopatía
- Hiperglicemia
- Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- 

En su lugar se incluya la hiperglucemia como efecto adverso común, en la sección trastornos metabólicos y nutricionales y se modifique de la información aprobada la siguiente advertencia y precaución: Toxicidad dermatológica seria.

Así mismo se solicita, se revoque el Artículo Segundo de la resolución y en su lugar se apruebe la Información para Prescribir y Inserto versión GDS03/IP103 del 23 de Diciembre de 2013.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las Precauciones y Advertencias para el producto de la referencia pueden quedar así:

**Precauciones y Advertencias: Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios:** Se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con Tafinlar<sup>®</sup> debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ . Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de Tafinlar<sup>®</sup> una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de Tafinlar<sup>®</sup> a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

**Carcinoma cutáneo de células escamosas (CUSCC por sus siglas en inglés):** Se han reportado casos de cuSCC (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar<sup>®</sup>. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de Tafinlar<sup>®</sup> y durante el tratamiento con Tafinlar<sup>®</sup>, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de Tafinlar<sup>®</sup>.

Los casos de CUSCC deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con Tafinlar<sup>®</sup> sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

**Nuevo melanoma primario:** Se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con Tafinlar<sup>®</sup>. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuSCC.

**Neoplasias malignas no cutáneas:** Experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de MAPKinasa en células con BRAF wild type (o de tipo salvaje) que estuvieron expuestas a inhibidores de BRAF. Esto

podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, en pacientes tratados con Tafinlar®. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

**Uveítis:** Se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión GDS03/IPI03 de fecha 23 de diciembre de 2013 y el inserto versión GDS03/IPI03 de fecha 23 de diciembre de 2013, para los productos 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 del 3.1.al 3.8. 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 16:00 del día 23 de abril de 2015, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE  
GARCÍA**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO  
PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
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

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)



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. 07 de 2015  
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