

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 24**

**SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL**

**04, 05, 06 Y 07 DE NOVIEMBRE DE 2014**

**ORDEN DEL DÍA**

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

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

Acta No. 24 de 2014

Página 1 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

## 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. 21 de 06, 07 y 08 de octubre de 2013  
Acta No. 22 de 09 de octubre de 2013  
Acta No. 23 de 14 y 15 de octubre de 2013

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

#### 3.1.1.1. FLUARIX TETRA

Expediente : 20081484  
Radicado : 2014106185  
Fecha : 2014/08/25  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Acta No. 24 de 2014

Página 2 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. kg

Composición: Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna contiene 15 µg de hemaglutinina de cada una de las cepas recomendadas:

Cepa de tipo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 [variante A / Christchurch / 16 / 2010 (NIB-74xp)];

Cepa de tipo A/Victoria/361/2011 (H3N2) [variante A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A)];

Cepa de tipo B/Massachusetts/02/2012 [variante B/Massachusetts/02/2012 (NYMC BX-51B)];

Cepa de tipo B/Brisbane/60/2008 [B/Brisbane/60/2008]

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección

Indicaciones: Fluarix Tetra es indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluidos en la vacuna

Contraindicaciones: Fluarix Tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de Fluarix™ Tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

Advertencias y precauciones:

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de eventos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuadas en caso de que surja un evento anafiláctico después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Fluarix™ Tetra debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación. En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Fluarix™ Tetra no es eficaz contra todas las posibles cepas del virus de la gripe. Fluarix™ Tetra está destinada a proporcionar protección contra aquellas cepas del virus con las cuales se elaboró la vacuna y contra cepas estrechamente relacionadas. Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas. Fluarix™ Tetra no debe administrarse por vía intravascular en ningún caso.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar Fluarix™ Tetra a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse sangrado tras la administración intramuscular.

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En dos estudios clínicos, se administró Fluarix™ Tetra (más de 3000 adultos y 900 niños) o Fluarix™ (más de 1000 adultos y 900 niños) a adultos a partir de los 18 años y a niños de 3 a 17 años. Se observaron tasas similares de eventos adversos no relatados espontáneamente por el paciente en los receptores de Fluarix™ Tetra y de Fluarix™.

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix™ Tetra se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$   
Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$   
Poco frecuentes:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$   
Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$   
Muy raras:  $< 1/10.000$

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:  
Frecuentes: Pérdida del apetito<sup>1</sup>

Trastornos psiquiátricos:  
Muy frecuentes: Irritabilidad<sup>1</sup>  
Acta No. 24 de 2014

Página 4 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos del sistema nervioso:  
Frecuentes: Somnolencia<sup>1</sup>, dolor de cabeza  
Poco frecuentes: Mareos<sup>2</sup>

Trastornos gastrointestinales:  
Frecuentes: Síntomas gastrointestinales (incluidos náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:  
Poco frecuentes: Erupción cutánea<sup>3</sup>

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:  
Muy frecuentes: Mialgia  
Frecuentes: Artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
Muy frecuentes: Dolor en el lugar de la inyección, fatiga  
Frecuentes: Enrojecimiento en el lugar de la inyección<sup>4</sup>, hinchazón en el lugar de la inyección<sup>4</sup>, escalofríos, fiebre  
Poco frecuentes: Hematoma en el lugar de la inyección<sup>2</sup>, prurito en el lugar de la inyección

<sup>1</sup> Informado como síntoma no relatado espontáneamente por el paciente en sujetos menores de 6 años.

<sup>2</sup> Informado en sujetos adultos.

<sup>3</sup> Informado en sujetos de 3 a 17 años.

<sup>4</sup> Muy frecuente en sujetos de 3 a 17 años.

Además, se informaron las siguientes reacciones adversas en ensayos previos con Fluarix™:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:  
Frecuentes: Sudoración

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
Frecuentes: Induración en el lugar de la inyección  
Vigilancia poscomercialización

No ha habido exposición poscomercialización a Fluarix™ Tetra. Sin embargo, dado que las tres cepas de la gripe presentes en Fluarix™ están incluidas en Fluarix™ Tetra, los siguientes eventos adversos que se han observado con Fluarix™ durante la vigilancia

poscomercialización pueden presentarse en los pacientes que reciban Fluarix™ Tetra luego de la aprobación.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: Linfadenopatía transitoria

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas)

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: Neuritis, encefalomiélitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré\*

\* Se han recibido informes espontáneos del síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación con Fluarix™; sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre la vacunación y el síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: Urticaria, prurito, eritema, angioedema

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raros: Síntomas pseudogripales, malestar

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios sobre interacciones. Si se administrara Fluarix™ Tetra junto con otra vacuna inyectable, las vacunas deben administrarse siempre en lugares de inyección distintos.

Luego de la vacunación antigripal, pueden observarse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas mediante el método ELISA para el VIH 1, la hepatitis C y especialmente el VLTH 1. Es posible que estos resultados falsos positivos transitorios se deban a reacciones cruzadas de la IgM obtenida con la vacuna. Por este motivo, para un diagnóstico definitivo de infección por VIH 1, hepatitis C o VLTH 1, se requiere un resultado positivo en una prueba confirmatoria específica para cada virus (p. ej., análisis Western blot o inmunotransferencia).

Dosificación y Grupo Etario: Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 mL.

Los niños de entre 3 años y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 mL después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Vía de Administración: Vía intramuscular

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
- Inserto versión GDS01/IPI2 (SH) (Septiembre 2013)
- Información para prescribir versión GDS01/IPI2 (SH) (Septiembre 2013)

**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 dosis de 0,5 mL de la vacuna contiene 15 µg de hemaglutinina de cada una de las cepas recomendadas:

Cepa de tipo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 [variante A / Christchurch / 16 / 2010 (NIB-74xp)];

Cepa de tipo A/Victoria/361/2011 (H3N2) [variante A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A)];

Cepa de tipo B/Massachusetts/02/2012 [variante B/Massachusetts/02/2012 (NYMC BX-51B)];

Cepa de tipo B/Brisbane/60/2008 [B/Brisbane/60/2008]

**Forma farmacéutica:** Suspensión para inyección

**Indicaciones:** Fluarix Tetra es indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluidos en la vacuna

**Contraindicaciones:** Fluarix Tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de Fluarix™ Tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

**Advertencias y precauciones:**



Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de eventos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuadas en caso de que surja un evento anafiláctico después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Fluarix™ Tetra debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Fluarix™ Tetra no es eficaz contra todas las posibles cepas del virus de la gripe. Fluarix™ Tetra está destinada a proporcionar protección contra aquellas cepas del virus con las cuales se elaboró la vacuna y contra cepas estrechamente relacionadas.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

Fluarix™ Tetra no debe administrarse por vía intravascular en ningún caso.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar Fluarix™ Tetra a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse sangrado tras la administración intramuscular.

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En dos estudios clínicos, se administró Fluarix™ Tetra (más de 3000 adultos y 900 niños) o Fluarix™ (más de 1000 adultos y 900 niños) a adultos a partir de los 18 años y a niños de 3 a 17 años. Se observaron tasas similares de eventos







Luego de la vacunación antigripal, pueden observarse resultados falsos positivos en las pruebas serológicas mediante el método ELISA para el VIH 1, la hepatitis C y especialmente el VLTH 1. Es posible que estos resultados falsos positivos transitorios se deban a reacciones cruzadas de la IgM obtenida con la vacuna. Por este motivo, para un diagnóstico definitivo de infección por VIH 1, hepatitis C o VLTH 1, se requiere un resultado positivo en una prueba confirmatoria específica para cada virus (p. ej., análisis Western blot o inmunotransferencia).

**Dosificación y Grupo Etario:** Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 mL.

Los niños de entre 3 años y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 mL después de un intervalo de al menos 4 semanas.

**Vía de Administración:** Vía intramuscular

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

**Norma Farmacológica:** 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión GDS01/IPI2 (SH) (Septiembre 2013) y la Información para prescribir versión GDS01/IPI2 (SH) (Septiembre 2013), para el producto de la referencia.

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

### 3.1.1.2. **Sci-B-Vac™ VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA HEPATITIS B (ADNr)**

Expediente : 20073345  
Radicado : 2014019202/14015735/2014110109  
Fecha : 2014/09/01  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : SciGen IL de Israel

### Composición:

Cada vial de 0.5 mL contiene 2.5 microgramos de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S, pre-S1, pre-S2) adsorbido en hidróxido de aluminio.

Cada vial de 0.5 mL contiene 5 microgramos de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S, pre-S1, pre-S2) adsorbido en hidróxido de aluminio.

Cada vial de 1 mL contiene 10 microgramos de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (S, pre-S1, pre-S2) adsorbido en hidróxido de aluminio.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

### Indicaciones:

Sci-B-Vac está indicada para la inmunización activa frente a la infección por virus de hepatitis B (VHB).

Sci-B-Vac 2.5  $\mu\text{g}/0.5$  mL esta indicada para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis B, en recién nacidos, lactantes y los niños pequeños de hasta 10 años de edad.

Sci-B-Vac 5.0  $\mu\text{g}/0.5$  mL esta indicada para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis B, en recién nacidos, lactantes y los niños pequeños de hasta 10 años de edad en áreas altamente endémicas.

Sci-B-Vac 10  $\mu\text{g}/1$  mL esta indicada para la inmunización activa contra el virus de la hepatitis B en niños mayores de 10 años de edad y adultos.

Se espera que la inmunización contra la hepatitis B, en el largo plazo, no solo reduzca la incidencia de la enfermedad, sino también las complicaciones crónicas tales como la necrosis hepática masiva, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Se recomienda la vacunación con Sci-B-Vac para sujetos en todas las edades que están o estarán en mayor riesgo de infección por el VHB. En áreas de alta prevalencia de infección, la mayoría de la población esta en alto riesgo, especialmente los recién nacidos y los niños, en las zonas de alto riesgo, la infección se produce principalmente a través de la transmisión materno-infantil y horizontal. Por lo tanto, la vacunación debe estar dirigida a prevenir este tipo de transmisión. En las zonas de prevalencia intermedia y baja, se recomienda la vacunación para recién nacidos, lactantes y

adolescentes, así como a los sujetos que están o estarán en mayor riesgo de infección, tales como:

- El personal de salud
- Destinatarios frecuentes de productos sanguíneos
- Recién nacidos de madres HBsAg positivas
- El personal y los residentes de instituciones de salud pública
- Las personas con mayor riesgo de enfermedad debido a sus prácticas sexuales
- Los viajeros a zonas con alta prevalencia endémica de VHB
- Las personas procedentes de alta prevalencia endémica.
- Los usuarios de drogas inyectables ilícitas
- El personal militar, personal de la policía y todo el que a través de su trabajo o estilo de vida personal pueden estar expuestos al VHB
- Miembros íntimo con personas HBsAg positivos

Los ensayos clínicos han demostrado que Sci-B-Vac, indujo niveles protectores de anticuerpos en hasta el 100% de los adultos sanos que recibieron el régimen de tres dosis recomendadas de 10 µg/dosis.

Contraindicaciones: Sci-B-Vac no debe administrarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o sujetos que presentan síntomas relacionados a hipersensibilidad después de la inyección de Sci-B-Vac.

Al igual que con otras vacunas, la administración de la Sci-B-Vac, debe posponerse en sujetos que padezcan enfermedad severa aguda. La presencia de una infección menor, sin embargo, no es una contraindicación para la inmunización y puede ser considerado cuando se indica según el criterio médico.

De acuerdo con el U.S CDC, los estados de embarazo y lactancia no están contraindicados para la vacunación con las vacunas contra la hepatitis B.

Precauciones: Al igual que con otras vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible un apropiado control por parte de un profesional de la salud en caso de una rara reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Evitar la administración en el área de los glúteos, ya que esto podría conducir a una respuesta insuficiente a la vacuna. Sci-B-Vac no debe administrarse por vía intravenosa.

Se debe realizar la administración de la vacuna con precaución y cuidado apropiado en las personas con enfermedad cardiopulmonar descompensada y otras condiciones que incluyen una reacción febril sistémica o enfermedades sistémicas que podrían representar un riesgo. Los pacientes con problemas de coagulación (tales como hemofilia, recuentos bajos de plaquetas, tratamiento anticoagulante) deben ser supervisados por profesional médico. Las personas que tienen el sistema inmune comprometido (ya sea iatrogénico o por enfermedades como VIH, leucemia, linfomas u otro tipo de cáncer), pueden no producir suficientes anticuerpos para protegerse de la infección de la hepatitis B, es por esto que los niveles de anticuerpos deben ser monitoreados después de la aplicación del esquema de vacunación.

La respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B, está ligada a la edad. Pacientes ancianos pueden no producir la cantidad de anticuerpos.

En los ensayos clínicos controlados, las tasas de falta de respuesta a Sci-B-Vac fueron menores en comparación con una vacuna derivada de la levadura. Como con cualquier vacuna, una respuesta inmune protectora puede no ser conseguida en todos los pacientes vacunados. Se puede considerar la determinación de los niveles de anti-HBs en sujetos en situación de riesgo de 1-5 meses después de un ciclo completo de vacunación.

Advertencias: Debido al largo periodo de incubación de la Hepatitis B, es posible que este presente una infección no detectada en el momento de la inmunización. En tales casos es posible que la vacuna no prevenga la infección por Hepatitis B.

La vacuna no protege contra la infección causada por otros agentes como Hepatitis A, Hepatitis C, Hepatitis E y otros patógenos que afectan el hígado

Embarazo y lactancia: Estudios de reproducción en animales no han sido realizados con la vacuna. Tampoco se sabe si la vacuna puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva, la vacuna debe ser administrada a mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario. No se sabe si la vacuna se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra la vacuna a una mujer lactante.

Uso pediátrico: Sci-B-Vac, ha demostrado ser bien tolerada y altamente inmunogénica en lactante y en niños de toda las edades. Los recién nacidos también responden bien; anticuerpos maternos transferidos, no interviene con la respuesta inmune a la vacuna activa.



Efectos sobre la capacidad de conducir y utilización de maquinaria pesada: Los estudios de los efectos de Sci-B-Vac, sobre la capacidad para conducir y utilización de maquinaria pesada no se han realizado.

Dosificación y Grupo Etario: Sci-B-Vac es una suspensión estéril para inyección intramuscular.

Formulación de adultos, 10  $\mu\text{g}/1\text{ mL}$ : Cada dosis de 1 mL contiene 10  $\mu\text{g}$ , de antígeno de superficie de la hepatitis B; se recomienda para niños de 10 años y adultos.

Formulación pediátrica (opción 1), 2.5  $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ : Cada dosis de 0.5 mL contiene el antígeno de superficie de 2.5  $\mu\text{g}$  de la hepatitis B; se recomienda para neonatos, lactantes y niños de corta edad.

Formulación pediátrica (opción 2), 5  $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ : Cada dosis de 0.5 mL contiene el antígeno de superficie de 5  $\mu\text{g}$  de la hepatitis B; se recomienda para neonatos, lactantes y niños pequeños en áreas altamente endémicas.

En cada formulación, el antígeno de superficie de la hepatitis B se adsorbe aproximadamente en 0.5 mg de aluminio por mL de vacuna.

Calendario de Vacunación: El régimen de vacunación para todos los sujetos se compone de (3) dosis de la vacuna dada, de conformidad con el siguiente calendario:

Primera dosis: En la fecha elegida

Segunda dosis: 1 mes después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo: La duración del efecto protector de Sci-B-Vac contra el VHB se desconoce en la actualidad. Una dosis de refuerzo puede ser considerada cuando el título de anti-HBs cae por debajo de 10 Mui/mL.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis. No se esperan efectos adversos graves a consecuencia de la sobredosis con Sci-B-Vac.



No obstante, en caso de sobredosis, se recomienda que el vacunado debe controlarse de acuerdo con la práctica médica establecida.

Vía de Administración: Sci-B-Vac, se debe inyectar por vía intramuscular. En adultos y niños en el musculo deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los recién nacidos, lactantes y niños de corta edad.

La vacuna se puede administrar por vía subcutánea a personas que están en alto riesgo de hemorragia debido a la trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, no se inyecte en el musculo glúteo.

Al igual que con todos las formas farmacéuticas parenterales, la vacuna debe ser inspeccionada visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o cambio de color antes de la administración.

Antes del uso de Sci-B-Vac, la vacuna debe agitarse bien para obtener una suspensión blanca ligeramente opaca, Desechar si el contenido del vial tiene otra apariencia, Al igual que con otras vacunas, una dosis de vacuna debe ser retirada en condiciones asépticas y las precauciones tomadas para evitar la contaminación del contenido.

Interacciones: No se recomienda la administración concomitante con otras vacunas en la misma jeringa o en el sitio de inyección, si es necesaria la administración concomitante de otras vacunas, estas deben administrarse en lugares de inyección separados.

Efectos Adversos:

Sci-B-Vac, es generalmente bien tolerada. Durante el transcurso de los ensayos clínicos no se observaron reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna, existe la posibilidad de que un amplio uso de la vacuna podría revelar las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos.

En una serie de estudios, 2.313 dosis de Sci-B-Vac, se administraron a 771 adultos sanos que fueron monitoreados durante 5 días después de cada dosis. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Incidencia igual o mayor al 1 % de las inyecciones: Reacción local (lugar de la inyección): Reacciones en el sitio de inyección incluyen dolor, sensibilidad, prurito, eritema, equimosis, hinchazón y formación de nódulos. Estas reacciones fueron leves y se solucionaron dos días después de la vacunación.

Acta No. 24 de 2014

Página 16 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Quejas adicionales incluyeron fatiga/debilidad, dolor de cabeza, fiebre (37.8 °C), malestar general, náuseas, diarrea, faringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

Incidencia menor al 1 % de las inyecciones: Sudoración, dolor, sensación de calor, mareos, escalofríos, rubor, vómitos, dolores abdominales/calambres, dispepsia, disminución del apetito, rinitis, gripe, tos, vértigo/mareos, parestesia, prurito, rash (no especificado), agioedema, urticaria, artralgia incluyendo monoarticular, mialgias, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de hombro, rigidez del cuello, linfadenopatía, insomnio/trastornos del sueño, dolor de oído, disuria e hipotensión.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005687, generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.3., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en normas farmacológicas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que:

- La información allegada sobre caracterización fisicoquímica y biológica es limitada
- En cuanto a los datos de inmunogenicidad, son insuficientes para concluir sobre la eficacia y la seguridad del producto.
- Los datos de potencia in vitro no se allegaron.
- No presentó información adicional en la población de niño entre los 4 y 9 años para demostrar la eficacia y seguridad en este grupo etario.
- Si bien el interesado explica los cambios en los límites de algunas de las especificaciones en el producto final durante la validación de la comparabilidad en la planta Sci-B-Vac, haciendo alusión a “que la concentración de las mismas no presenta diferencias significativas entre lotes”, no allega datos que sustenten lo anterior

**3.1.1.3. TECFIDERA® 120 mg  
TECFIDERA® 240 mg**

Expediente : 20071812  
Radicado : 2013152493/14085552  
Fecha : 2014/09/02  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

**Composición:**

Cada cápsula dura contiene 120 mg de dimetilfumarato  
Cada cápsula dura contiene 240 mg de dimetilfumarato

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura que contiene microtabletas gastroresistentes

**Indicaciones:** Tecfidera® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

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

**Precauciones:**

- Linfopenia / alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Infecciones

**Advertencias:** No declara

**Efectos Adversos:** Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera®. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia  $> 1\%$ ) en los pacientes tratados con Tecfidera® fueron rubefacción (3%) y acontecimientos gastrointestinales (4%).

Acta No. 24 de 2014

Página 18 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: No se ha estudiado Tecfidera® en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de pacientes con EM, el tratamiento concomitante de las recidivas con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con Tecfidera® no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con Tecfidera® puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Tecfidera® a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Durante el tratamiento con Tecfidera®, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido mediante concepto del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración como nueva entidad química
- Aprobación de información para prescribir versión 1 de diciembre 2013
- Aprobación de inserto versión 1 de diciembre 2013

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de

Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada cápsula dura contiene 120 mg de dimetilfumarato

Cada cápsula dura contiene 240 mg de dimetilfumarato

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura que contiene microtabletas gastrorresistentes

**Indicaciones:** Tecfidera<sup>®</sup> está indicado como coadyuvante para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

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

**Precauciones y Advertencias:**

- Linfopenia / alteración en resultados de laboratorio de las funciones renal y hepática
- Insuficiencia renal y hepática grave
- Enfermedad gastrointestinal activa grave
- Rubefacción
- Infecciones

**Efectos Adversos:** Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen). La rubefacción y los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y los pacientes que presentan estas reacciones pueden experimentarlas de forma intermitente durante el tratamiento con Tecfidera<sup>®</sup>. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (incidencia  $>1\%$ ) en los pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> fueron rubefacción (3%) y acontecimientos gastrointestinales (4%).

**Interacciones:** No se ha estudiado Tecfidera<sup>®</sup> en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de pacientes con EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las

**infecciones.**

El efecto de la vacunación durante el tratamiento con Tecfidera<sup>®</sup> no se ha estudiado. Se desconoce si el tratamiento con Tecfidera<sup>®</sup> puede reducir la eficacia de algunas vacunas. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Tecfidera<sup>®</sup> a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial esté compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Durante el tratamiento con Tecfidera<sup>®</sup>, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis inicial es de 120 mg dos veces al día. Después de 7 días, se incrementa a la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Una reducción temporal de la dosis a 120 mg dos veces al día puede reducir la aparición de reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción. En el plazo de 1 mes, se debe reanudar la dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

**Vía de Administración:** Oral

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

**Norma Farmacológica:** 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 1 de diciembre 2013 y el inserto versión 1 de diciembre 2013, para el producto de la referencia.

Dado que corresponde a un ester del ácido furámico ampliamente distribuido en la naturaleza y descrito en la literatura técnico científica con multiples usos, la Sala considera que el producto de la referencia no cumple con las características para declararlo como nueva entidad química.

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.



### 3.1.1.4. ANORO ELLIPTA®

Expediente : 20073341  
Radicado : 2014019149 / 2014104242  
Fecha : 2014/08/21  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

#### Composición:

Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de Umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de Umeclidinio) y 22 microgramos de Vilanterol (como trifenatato).

Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de Umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de Umeclidinio) y 22 microgramos de Vilanterol (como trifenatato).

Esto corresponde a una dosis predispensada de 62.5 microgramos de Umeclidinio (equivalente a 74.2 microgramos de bromuro de Umeclidinio) y 25 microgramos de Vilanterol (como trifenatato).

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Anoro Ellipta® está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Anoro Ellipta® está contraindicado en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche.

Precauciones y Advertencias: El uso de Anoro Ellipta® no ha sido estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Anoro Ellipta® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No debe ser utilizado para el alivio de síntomas agudos, esto es como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de corta acción inhalado. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para el alivio de los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.



Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de Anoro Ellipta<sup>®</sup> puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. El tratamiento con Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe discontinuarse en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico y, de ser necesario, se debe instituir un tratamiento alternativo.

Se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias, ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de agentes simpaticomiméticos y antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo Anoro Ellipta<sup>®</sup>. Por lo tanto, Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Consistentemente con su actividad antimuscarínica, Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria

Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)

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 3.1.1.6., en el sentido de solicitar la aprobación de:

- Precauciones y advertencias
- Información para prescribir e inserto versión GDS03/IPI04 de fecha 11 de Abril de 2014.

Nueva Precaución y advertencia:

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada (LABA).

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado se ajusto a lo solicitado en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Precauciones y Advertencia para el producto de la referencia, deben quedar así:

**Precauciones y Advertencias:** El uso de Anoro Ellipta<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes.

Anoro Ellipta<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No debe ser utilizado para el alivio de síntomas agudos, esto es como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de corta acción inhalado. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para el alivio de los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de Anoro Ellipta<sup>®</sup> puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. El tratamiento con Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe discontinuarse en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico y, de ser necesario, se debe instituir un tratamiento alternativo.

Se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias, ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de agentes simpaticomiméticos y antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo Anoro Ellipta<sup>®</sup>. Por lo tanto, Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Consistentemente con su actividad antimuscarínica, Anoro Ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria.

Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada (LABA).

Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el inserto versión GDS03/IPI04 de fecha 11 de Abril de 2014, para el producto de la referencia.

**3.1.1.5. FARYDAK® 10 mg CÁPSULAS**  
**FARYDAK® 20 mg CÁPSULAS**  
**FARYDAK® 15 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20082115  
Radicado : 2014113663  
Fecha : 2014/09/08  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Novartis Farmacéutica, S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg, 15 mg y 20 mg de panobinostat

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Farydak® en combinación con bortezomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa.

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

Precauciones y Advertencias:

- Disminuciones en el hemograma: Es necesario efectuar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Farydak y durante el mismo. La cifra de trombocitos (plaquetas) debe ser  $\geq 100 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento o de comenzar cualquier ciclo terapéutico, y la cifra absoluta de neutrófilos debe ser  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento.
- Hemorragia: Tanto los médicos como los pacientes deben estar informados del mayor riesgo de trombocitopenia y de la posibilidad de hemorragia, sobre todo los pacientes con trastornos de la coagulación que reciben tratamiento crónico con anticoagulantes.
- Infección: Tanto los médicos como los pacientes deben estar al tanto del mayor riesgo de infección. No debe instaurarse un tratamiento con Farydak en pacientes con infecciones activas. Es necesario tratar las infecciones en curso antes de comenzar el tratamiento con FARYDAK y supervisar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento; ante un diagnóstico de infección, se debe instituir un tratamiento antiinfeccioso adecuado cuanto antes y considerar la posibilidad de interrumpir o de suspender definitivamente la administración de Farydak.

- Trastornos gastrointestinales: Periódicamente durante el tratamiento se deben supervisar –y corregir, si estuviera clínicamente indicado– el volumen de líquido y la concentración sanguínea de electrolitos, especialmente de potasio, magnesio y fosfato, a fin de evitar posibles deshidrataciones y trastornos electrolíticos.
- Se administrarán antieméticos preventivos a discreción del médico y de conformidad con la práctica médica local. Ante el primer signo de cólicos intestinales, heces blandas o inicio de diarrea se recomienda administrar un antidiarreico al paciente.
- Alteraciones electrocardiográficas: Al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo se debe realizar un control adecuado de electrolitos (p.ej., potasio, magnesio y fosfato) y del ECG. Farydak ha de usarse con cautela en pacientes que ya padecen una prolongación del intervalo QTc o que corren un riesgo significativo de padecerla, como los pacientes con síndrome de QT largo o con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente importante. No se recomienda la coadministración de medicamentos capaces de prolongar el intervalo QTc.
- Hepatotoxicidad: Es necesario supervisar la función hepática antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Si se observan anomalías en las pruebas de la función hepática, se puede ajustar la dosis y se someterá a observación al paciente hasta que los valores se normalicen o regresen a los niveles preterapéuticos.

#### Reacciones adversas:

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ): Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, insomnio, cefalea, mareo, hipotensión, disnea, tos, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, fatiga, astenia, edema periférico, pirexia, disminución de peso, falta de apetito.

Frecuentes (1 a 10%): Choque septicémico, septicemia, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, colitis por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal, hematuria, infección de las vías urinarias, virosis, herpes bucal, otitis media, celulitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias bajas, candidiasis, hipotiroidismo, hiperglucemia, deshidratación, hipoalbuminemia, retención de líquido, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hemorragia intracraneal, síncope, temblores, disgeusia, hemorragia conjuntival, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia,

palpitaciones, hipotensión ortostática, hipertensión, hematoma, insuficiencia respiratoria, estertores, sibilancias, epistaxis, gastritis, queilitis, distensión abdominal, sequedad bucal, flatulencia, disfunción hepática, lesiones cutáneas, exantema, eritema, hinchazón de articulaciones, incontinencia urinaria, escalofríos, malestar general, aumento de urea en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Infrecuente (0,1 a 1%): Choque hemorrágico, hematemesis, neumonía fúngica, hepatitis B, aspergilosis, infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, hemoptisis, colitis, dolor gastrointestinal, petequia.

Interacciones:

- Se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A o de la glucoproteína P como, por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, posaconazol y nefazodona, entre otros.
- No se debe consumir carambola (*Averrhoa carambola*), granada o jugo de granada ni pomelo o jugo de pomelo.
- Se debe tener un especial cuidado a la hora de administrar simultáneamente Farydak<sup>®</sup> con sustratos sensibles del CYP2D6 como, por ejemplo: tamoxifeno, propafenona, risperidona y tioridazina, entre otros.
- No se recomienda el uso simultáneo de antiarrítmicos (por ejemplo: amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, entre otros) y de cualquier otro medicamento capaz de prolongar el intervalo QT (por ejemplo: cloroquina, halofantrina, claritromicina, metadona, moxifloxacino, bepridil y pimozida, entre otros).

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: La dosis inicial recomendada de panobinostat (Farydak) es de 20 mg; se administra una vez al día por vía oral los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 de un ciclo de 21 días. Los pacientes deben recibir inicialmente 8 ciclos de tratamiento. Se recomienda que los pacientes con mejoría clínica continúen el tratamiento durante 8 ciclos adicionales. La terapia dura hasta 16 ciclos en total (48 semanas).

- Las cápsulas de Farydak pueden tomarse con o sin alimentos.

- Puede que sea necesario modificar la dosis o el régimen terapéutico en función de la tolerabilidad y las reacciones adversas del paciente. Si fuera necesario disminuir la dosis, ésta se reducirá por escalones de 5 mg diarios.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): No se han realizado estudios, ni el uso de Farydak es pertinente en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Poblaciones especiales de pacientes:

- Disfunción renal: La farmacocinética del panobinostat no sufre alteraciones en pacientes cancerosos con disfunción renal leve o moderada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis inicial. El panobinostat no ha sido estudiado en pacientes con nefropatía terminal o en diálisis.
- Disfunción hepática: Es necesario tener cautela y proceder a una vigilancia clínica estrecha de los acontecimientos adversos en los pacientes con disfunción hepática; se puede considerar la posibilidad de ajustar la dosis.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis inicial. Se debe supervisar con mayor frecuencia a los pacientes mayores de 65 años prestando una especial atención a los signos de trombocitopenia y los efectos adversos de tipo gastrointestinal.

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
- Aprobación como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085.
- Aprobación de la información para prescribir (Hoja de datos Principal CDS . Fecha de Distribución 15 de Mayo de 2014.
- Aprobación de Inserto / Prospecto Internacional IPL. Fecha de Distribución 15 de Mayo de 2014.
- Aprobación de Información Sucinta BSS. Fecha de Distribución 15 de Mayo de 2014

**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 la información**

Acta No. 24 de 2014

Página 28 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



allegada es insuficiente para determinar la verdadera utilidad del producto, combinado con Bortezomib y Dexametasona en el mieloma múltiple, por cuanto al analizar los resultados de los estudios fase I, II y III, si bien hay diferencias estadísticamente significativas, no se demuestra la relevancia clínica de tales hallazgos y hay riesgos de seguridad como mayor frecuencia de reacciones adversas hematológicas y mortalidad, en el brazo con el tratamiento que incluye el producto.

### 3.1.1.6. VESICARE 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA VESICARE 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20081752  
Radicado : 2014109375/2014120780  
Fecha : 2014/08/29-2014/09/19  
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.  
Fabricante : Astellas Pharma Europe Bv

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg y 10 mg de solifenacina succinato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Contraindicaciones: Solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol



Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Antes de iniciar el tratamiento con Vesicare deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol.
- Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- Neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsades de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipotasemia.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógena.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir

Acta No. 24 de 2014

Página 30 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de Vesicare puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, Vesicare puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con Vesicare fue sequedad de boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con Vesicare completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

Interacciones farmacológicas:

La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con Vesicare antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Interacciones farmacocinéticas:

Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina:

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (Ej: verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (Ej: rifampicina, fenitoína, carbamazepina).

Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Anticonceptivos orales:

La administración de Vesicare no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).

Warfarina:

La administración de Vesicare no alteró la farmacocinética de R-warfarina ni de S-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina:

La administración de Vesicare no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Adultos, incluidos ancianos: La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vesicare en niños. Por tanto, Vesicare no se debe utilizar en niños.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

La dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

Forma de administración: Vesicare se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse 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 los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto V. 141969 de 18/10/2013
- Información para prescribir SmPC V. 11/2013

Mediante radicado 2014120780 el interesado hace alcance al radicado 2014109375 en el sentido de indicar que por error involuntario en el momento de la numeración del documento sometido (2368 folios) las páginas indicadas en el Modulo 2.7.2. Summary of Clinical Pharmacology (folios 670-851) contienen algunos errores. Por lo anterior, nos permitimos adjuntar en el alcance los documentos con la numeración correcta

Acta No. 24 de 2014

Página 33 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene 5 mg y 10 mg de solifenacina succinato

**Forma farmacéutica:** Comprimidos recubiertos con película

**Indicaciones:** Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

**Contraindicaciones:** Solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Antes de iniciar el tratamiento con Vesicare deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

**Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con:**

- Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol.
- Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- Neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsades de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipopotasemia.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógena.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de Vesicare puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, Vesicare puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.



La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con Vesicare fue sequedad de boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con Vesicare completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

#### Interacciones farmacológicas:

La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con Vesicare antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

#### Interacciones farmacocinéticas:

Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

#### Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina:

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

**El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.**

**No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (Ej: verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (Ej: rifampicina, fenitoina, carbamazepina).**

**Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos:**

**Anticonceptivos orales:**

**La administración de Vesicare no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).**

**Warfarina:**

**La administración de Vesicare no alteró la farmacocinética de R-warfarina ni de S-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.**

**Digoxina:**

**La administración de Vesicare no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Posología:**

**Adultos, incluidos ancianos: La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día.**

**Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vesicare en niños. Por tanto, Vesicare no se debe utilizar en niños.**

**Pacientes con insuficiencia renal:**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

**Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:**

La dosis máxima de Vesicare deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

**Forma de administración:** Vesicare se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos.

**Vía de Administración:** Oral

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

**Norma Farmacológica:** 19.18.0.0.N140

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto V. 141969 de 18/10/2013 y la Información para prescribir SmPC V. 11/2013 para los productos de la referencia.

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

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

**3.1.1.7. PICATO®**

Expediente : 20082649  
Radicado : 2014120566  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
Fabricante : LEO Laboratories Limited

**Composición:**

Cada gramo de gel contiene mebutato de ingenol 150 µg

Cada gramo de gel contiene mebutato de ingenol 500 µg

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica no hipertrófica en adultos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Exposición ocular:

Se debe evitar el contacto con los ojos. Si ocurre una exposición accidental, los ojos deben lavarse inmediatamente con grandes cantidades de agua, y el paciente deberá buscar atención médica lo más pronto posible. En caso de que ocurra una exposición de los ojos accidental con Picato®, se deben esperar trastornos oculares como dolor ocular, edema palpebral y edema periorbital.

Ingestión:

Picato® no debe ser ingerido. Si ocurre una ingestión accidental, el paciente debe tomar suficiente agua y buscar atención médica.

General:

No se recomienda la administración de Picato® hasta que la piel se haya recuperado del tratamiento con cualquier medicamento previo o tratamiento quirúrgico, y no deberá aplicarse en heridas abiertas o piel lesionada, lugares donde la barrera de la piel esté

comprometida. Picato<sup>®</sup> no debe utilizarse cerca de los ojos, en el interior de las fosas nasales, en interior de los oídos o en los labios.

#### Respuestas cutáneas locales:

Es probable que se produzcan respuestas locales cutáneas como eritema, descamación y aparición de costras, después de la aplicación cutánea de Picato<sup>®</sup>. Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el rostro y cuero cabelludo, y dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el tronco y extremidades. El efecto del tratamiento no se puede evaluar de manera adecuada hasta que presente una mejora de las respuestas locales cutáneas.

#### Exposición al sol:

Se han realizado estudios para evaluar los efectos de la radiación UV en la piel después de una aplicación única y múltiple del gel de mebutato de ingenol, 100 µg/g. El gel de mebutato de ingenol no ha demostrado ningún potencial fotoalérgicos o fotoirritantes. Sin embargo, debido a la naturaleza de la enfermedad, se debe evitar o minimizar el la exposición excesiva a la luz solar (incluyendo lámparas solares y camas de bronceado).

#### Manejo de queratosis actínica:

Se debe realizar una biopsia en las lesiones clínicamente atípicas para la queratosis actínica o sospechosas de malignidad, con el fin de determinar el tratamiento adecuado.

Reacciones adversas: Es probable que se produzcan respuestas locales cutáneas como eritema, descamación y aparición de costras, después de la aplicación cutánea de Picato<sup>®</sup>.

Las respuestas cutáneas locales son transitorias y ocurren típicamente dentro del día 1 del inicio del tratamiento y pueden alcanzar su máxima intensidad hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento. Las respuestas cutáneas locales se resuelven normalmente dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el rostro y cuero cabelludo, y dentro de las 4 semanas

posteriores al inicio del tratamiento cuando se tratan áreas en el tronco y extremidades. El efecto del tratamiento no se puede evaluar de manera adecuada hasta que presente una mejora de las respuestas locales cutáneas

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción. Se consideran como improbables las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente ya que Picato no se absorbe a nivel sistémico.

Dosificación y Grupo Etario:

Queratosis actínica en cabeza (cara y cuero cabelludo) en adultos, un tubo de Picato<sup>®</sup>, 0.015% gel (que contiene 70 mcg de mebutato de ingenol en 0.47 g de gel), aplicada por vía tópica una vez al día durante tres días consecutivos.

Queratosis actínica en el tronco y extremidades en adultos  
Un tubo de Picato<sup>®</sup> 0.05% gel (que contiene 235 mcg de mebutato de ingenol) debe aplicarse una vez al día en la zona afectada, durante 2 días consecutivos.

Población pediátrica: No existe una recomendación de uso relevante de Picato<sup>®</sup> en la población pediátrica.

Población de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis

Vía de Administración: Tópico sobre la lesión cutánea

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
- Inserto
- Información para prescribir

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar porqué los estudios fase III presentados no incluyen un comparador con indicación similar, dado que todos los anexados se hicieron con placebo.

Acta No. 24 de 2014

Página 41 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



**Adicionalmente, la Sala solicita al interesado presentar la información de forma racional en extensión para facilitar el estudio por parte de la Sala.**

### 3.1.1.8. VIIBRYD®

Expediente : 20081205  
Radicado : 2014102918  
Fecha : 2014/08/19  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A  
Fabricante : Patheon Puerto Rico, Inc.

Composición:

Cada tableta de 10 mg contiene: clorhidrato vilazodona 10 mg  
Cada tableta de 20 mg contiene: clorhidrato vilazodona 20 mg  
Cada tableta de 40 mg contiene: clorhidrato vilazodona 40 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Viibryd está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

Contraindicaciones: Viibryd no debe usarse en forma concomitante en pacientes que toman IMAO ni en pacientes que hayan tomado IMAO en el término de los 14 días anteriores debido al riesgo de interacciones farmacológicas graves, a veces, mortales, con los fármacos serotoninérgicos. Estas interacciones se asociaron con síntomas que incluyen temblores, mioclono, diaforesis, náuseas, vómitos, rubor, mareos, hipertermia con características similares al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, rigidez, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Deben transcurrir, al menos, 14 días después de suspender la administración de Viibryd antes de iniciar la administración de un IMAO.

Precauciones:

Embarazo:

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. No se recomienda administrar Viibryd durante el embarazo.

Acta No. 24 de 2014

Página 42 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

#### Lactancia:

La Vilazodona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce el efecto sobre la lactancia en seres humanos. No se recomienda administrar Viibryd durante la lactancia.

#### Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la Vilazodona en niños. Por lo que su uso no está aprobado en pacientes pediátricos.

#### Insuficiencia hepática:

En insuficiencia hepática leve a moderada no se requiere ajuste de la dosis. No se ha estudiado el uso de la Vilazodona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve, moderada o grave no se requiere ajuste de la dosis.

#### Advertencia:

#### Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos determinados, y esos trastornos en sí mismos son los factores de predicción más fuertes de suicidio. No obstante, existe una preocupación desde hace tiempo acerca de que los antidepresivos podrían inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencia al suicidio en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI] y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con MDD y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más.

Se debe monitorear adecuadamente a todos los pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación y se los debe observar estrechamente para detectar empeoramiento clínico, tendencia al suicidio y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso de la terapia farmacológica o cuando haya modificaciones en la dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Síndrome de la serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS):

Se ha informado el desarrollo del síndrome de la serotonina o de reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (NMS) que pueden poner en riesgo la vida con la administración de antidepresivos únicamente, pero especialmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos) junto con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina (incluidos los IMAO), o bien, con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas del síndrome de la serotonina se observaron en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con VIIBRYD. Entre los síntomas del síndrome de la serotonina se pueden incluir cambios del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome de la serotonina en su forma más severa puede asemejarse al NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas del síndrome de la serotonina o similares al NMS.

El tratamiento con VIIBRYD y con cualquier fármaco serotoninérgico (SSRI, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI], triptano, buspirona, tramadol, etc.) o antidopaminérgico concomitante, incluidos los antipsicóticos, debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos mencionados anteriormente, y se debe iniciar un tratamiento sintomático de apoyo.

Convulsiones:

Viibryd no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo. Los pacientes con antecedentes de convulsiones fueron excluidos de los estudios clínicos. Como sucede con otros antidepresivos, Viibryd debe ser recetado con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

### Sangrado anormal:

El uso de fármacos que interfieren en la inhibición de la recaptura de serotonina, incluido Viibryd, puede aumentar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), warfarina y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (diseño de control de casos y cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren en la recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con los SSRI han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias que pueden poner en riesgo la vida.

Debe advertirse a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de Viibryd y AINES, aspirina y otros fármacos que afectan la coagulación o el sangrado.

### Activación de manía/hipomanía:

Se informaron síntomas de manía/hipomanía en el 0.1 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Viibryd en estudios clínicos. También se informó la activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor, que recibieron tratamiento con otros antidepresivos. Como sucede con todos los antidepresivos, se debe utilizar Viibryd con precaución en pacientes con antecedentes propios o antecedentes familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

### Interrupción del tratamiento con Viibryd:

Ha habido informes de eventos adversos que se produjeron al interrumpir la administración de antidepresivos serotoninérgicos, especialmente cuando la interrupción es abrupta, entre los que se incluyen los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (p. ej., parestesia, como sensaciones de descarga eléctrica), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, acúfenos y convulsiones. Aunque estos eventos, en general, son autolimitantes, ha habido informes de síntomas graves por interrupción.

Monitorear a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con Viibryd. Reducir la dosis gradualmente, siempre que sea posible. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al interrumpir el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de retomar la dosis recetada con

Acta No. 24 de 2014

Página 45 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

anterioridad. Posteriormente, la dosis puede ser disminuida, pero a un ritmo más gradual

Reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes con MDD tratados con Viibryd en estudios controlados con placebo (incidencia  $\geq 5$  % y, al menos, el doble de la tasa de placebo) fueron las siguientes: diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Interacciones:

Agentes activos sobre el sistema nervioso central (SNC):

No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de usar Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central (central nervous system, SNC). Por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando se receta Viibryd en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

Las reacciones adversas, algunas de las cuales son graves o mortales, pueden desarrollarse en pacientes que utilizan IMAO o que, recientemente, han interrumpido la administración de un IMAO e iniciaron la administración de uno o más antidepresivos con propiedades farmacológicas similares a Viibryd (p. ej., SSRI), o que, recientemente, han interrumpido la terapia con SSRI antes de iniciar la administración de un IMAO. No recetar Viibryd en forma concomitante con un IMAO ni en el término de los 14 días de haber interrumpido o iniciado la administración de un IMAO.

Fármacos serotoninérgicos:

En función del mecanismo de acción de Viibryd y el potencial de toxicidad de la serotonina, también conocida como síndrome de la serotonina, se recomienda actuar con precaución cuando se coadministra Viibryd con otros fármacos que pueden afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos (p. ej., IMAO, SSRI, SNRI, triptanos, buspirona, tramadol y productos triptófanos, etc.).

Fármacos que interfieren en la hemostasis (p. ej. AINES, aspirina y warfarina):

La liberación de serotonina por parte de las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos de diseño de control de casos y cohortes han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren en la

recaptura de serotonina y en la aparición de sangrado gastrointestinal alto. Estos estudios también demostraron que el uso concurrente de un AINES o una aspirina puede potenciar este riesgo de sangrado. Se ha informado alteración de los efectos anticoagulantes, incluido un aumento de sangrado, cuando los SSRI o los SNRI se coadministran con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se inicia o se interrumpe la administración de Viibryd.

Potencial de otros fármacos de afectar la vilazodona:

Inhibidores de la CYP3A4:

El metabolismo por parte de la CYP3A4 es una vía de eliminación importante para la vilazodona. El uso concomitante de Viibryd y de los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la vilazodona en, aproximadamente, un 50 %. La dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg si se coadministra con un inhibidor potente de la CYP3A4. Durante la coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina), la dosis de Viibryd debe reducirse a 20 mg para pacientes con eventos adversos intolerables. No se recomienda un ajuste de la dosis cuando Viibryd es coadministrado con inhibidores leves de la CYP3A4 (p. ej., cimetidina).

Inductores de la CYP3A4:

El uso concomitante de Viibryd con inductores de la CYP3A4 tiene el potencial de reducir la exposición sistémica de la vilazodona. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de los inductores de la CYP3A4 en las concentraciones plasmáticas de la vilazodona.

Inhibidores de otras enzimas del CYP:

No se prevé que la administración concomitante de Viibryd con los inhibidores de la CYP2C19 y la CYP2D6 altere las concentraciones plasmáticas de la vilazodona. Estas isoformas son vías de eliminación menores en el metabolismo de la vilazodona. Los estudios *in vitro* han demostrado que la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C9 y la CYP2E1 tienen una contribución mínima en el metabolismo de la vilazodona.

Potencial de la vilazodona de afectar otros fármacos:



Fármacos metabolizados por la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP2D6, la CYP3A4 o la CYP2C19.

Es poco probable que la coadministración de Viibryd con sustratos para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 o la CYP2D6 provoque cambios clínicamente significativos en las concentraciones de los sustratos del CYP. Un estudio realizado en pacientes sanos determinó que Viibryd (20 mg/día durante 8 a 10 días) no tuvo efectos en la farmacocinética de la cafeína, el flurbiprofeno, la nifedipina ni la debrisoquina, sondas para la CYP1A2, la CYP2C9, la CYP3A4 y la CYP2D6, respectivamente. La coadministración de VIIBRYD con mefenitoína en pacientes sanos provocó un pequeño (11 %) aumento en la biotransformación de la mefenitoína, que sugiere una inducción menor de la CYP2C19. Los estudios *in vitro* han demostrado que Viibryd es un inhibidor moderado de la CYP2C19 y la CYP2D6.

Fármacos metabolizados por la CYP2C8:

La coadministración de Viibryd con un sustrato de la CYP2C8 puede provocar un aumento de la concentración del otro fármaco. Los estudios *in vitro* sugieren que Viibryd puede inhibir la biotransformación de los sustratos de la CYP2C8. El efecto de Viibryd en la actividad de la CYP2C8 no ha sido evaluado *in vivo*.

Inducción de las isoformas del CYP:

Viibryd no indujo las CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ni 3A5 en un estudio *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos. Es poco probable que la administración crónica de vilazodona induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por estas isoformas mayores del CYP.

Fármacos muy unidos proteínas plasmáticas:

No se ha evaluado la interacción entre la vilazodona y otros fármacos muy unidos a proteínas. Dado que la vilazodona está muy unida a proteínas plasmáticas, la administración de Viibryd a un paciente que toma otro fármaco muy unido a proteínas puede causar un aumento de concentraciones libres del otro fármaco.

Dosificación y Grupo Etario: Viibryd debe tomarse con los alimentos. La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. La dosis debe ser titulada, comenzando con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, seguida de una dosis de 20 mg una vez al día durante 7 días adicionales y, luego, debe aumentarse a una dosis de 40 mg una vez al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración del principio activo como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (32 tomos, 12634 folios), lo que dificultó el estudio para es ésta sesión.

- 3.1.1.9. **NOVOEIGHT® 250 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**  
**NOVOEIGHT® 500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**  
**NOVOEIGHT® 1000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**  
**NOVOEIGHT® 1500 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**  
**NOVOEIGHT® 2000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**  
**NOVOEIGHT® 3000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN**

Expediente : 20082671  
Radicado : 2014120758  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S  
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición:

Acta No. 24 de 2014

Página 49 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight<sup>®</sup> contiene aproximadamente 62.5, 125, 250, 375, 500 o 750 UI/ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), turoctocog alfa después de su reconstitución.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución para Inyección

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). NovoEight<sup>®</sup> puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de hámster.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad:

Como cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se presenten reacciones alérgicas del tipo hipersensibilidad con NovoEight<sup>®</sup>. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden provocar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso de NovoEight<sup>®</sup> de inmediato y que se comuniquen con su médico y/o busquen tratamiento médico de urgencias. Se debe advertir a los pacientes que los signos tempranos de reacciones por hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión, y anafilaxia.

En caso de shock anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar para shock.

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el manejo de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores normalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la

exposición al factor VIII, siendo mayor el riesgo en los primeros 20 días de exposición. Rara vez se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con el factor VIII de coagulación deben monitorearse cuidadosamente por el desarrollo de inhibidores mediante una adecuada observación clínica y pruebas de laboratorio. En caso de que no se alcance la actividad de factor VIII esperada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos experimentados en el manejo de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Se recomienda firmemente que cada vez que se administre NovoEight® a un paciente se registren el nombre y el número de lote del producto para conservar un vínculo entre el paciente y el lote del producto medicinal.

Consideraciones relacionadas con los excipientes:

Después de su reconstitución este producto medicinal contiene 0.31 mmol de sodio (equivalentes a 18 mg cloruro de sodio) por ml de solución reconstituida. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que se encuentran en una dieta con control de sodio.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones enumeradas aplican tanto para los adultos como para los niños

Reacciones adversas:

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 30 reacciones adversas en 19 de 214 pacientes expuestos a NovoEight®. El evento adverso reportado con mayor frecuencia fueron las reacciones en el sitio de inyección y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 30 reacciones adversas, 2 fueron reportadas en 1 de 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguno en los pacientes entre 6 y 18 años de edad y 28 fueron reportadas en 18 de 127 adultos.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. En caso de que se presenten dichos inhibidores, la condición

se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Las frecuencias fueron evaluadas 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  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

**Tabla Frecuencia de las reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos**

Clase órgano sistema	Frecuencia*	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, mareos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, linfedema
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección***
	Poco frecuentes	Fatiga, sensación de calor, edema periféricos, pirexia periférica
Investigaciones	Poco frecuentes	Aumento del ritmo cardíaco
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Poco frecuentes	Contusión

\* Calculado con base en el número total de pacientes únicos en todos los estudios clínicos (214).

\*\* El aumento en las enzimas hepáticas incluye la alanina-aminotransferasa, la aspartato-aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

\*\*\* Las reacciones en el sitio de inyección incluyen eritema en el sitio de inyección, extravasación en el sitio de inyección y prurito en el sitio de inyección.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con NovoEight®.

Dosificación y grupo etario:

La dosis y duración de la terapia de reemplazo depende de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y extensión de la hemorragia y la condición clínica del paciente.

Acta No. 24 de 2014

Página 52 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa bien sea como un porcentaje (en relación con el nivel normal en plasma humano) o en unidades internacionales (en relación con un Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII en plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben ser guiadas por la efectividad clínica de cada caso individual.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de lo normal o en UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede ser utilizada para guiar la dosis en los episodios hemorrágicos y cirugía:

**Tabla 1. Guía de dosis en episodios hemorrágicos y cirugía**

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de FVIII (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		
<i>Leve</i>		
Hemartrosis prematura, sangrado muscular o sangrado oral	20–40	Repita cada 12 a 24 horas, al menos por 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto según indicación del dolor o se haya logrado la cicatrización



Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de FVIII (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<i>Moderada</i> Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30–60	Repita la inyección cada 12– 24 horas durante 3–4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente fatales	60–100	Repita la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se haya resuelto la amenaza
<b><u>Cirugía</u></b> <i>Cirugía menor</i> Incluyendo extracción de dientes	30–60	Cada 24 horas, al menos por 1 día, de ser necesario hasta que cicatrice
<i>Cirugía mayor</i>	80–100 (pre-y postoperatorio)	Repita la inyección cada 8- 24 horas hasta lograr una cicatrización adecuada de la herida, luego administre la terapia durante al menos otros 7 días para conservar una actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

#### Profilaxis:

Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa. Las dosis recomendadas normalmente son 20–40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada segundo día, o 20–50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces a la semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

#### Monitoreo del tratamiento:

Durante el curso del tratamiento, se aconseja determinar de manera adecuada los niveles de factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de las inyecciones repetitivas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular,

es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de coagulación (actividad de factor VIII en plasma). Cada paciente individual puede variar en su respuesta al factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y con diferentes vidas medias.

Población geriátrica: No hay experiencia en pacientes >65 años de edad.

Población pediátrica:

Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes menores de 12 años de edad, se recomiendan dosis de 25–50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada segundo día o de 25–60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces a la semana. En pacientes pediátricos mayores a 12 años de edad la dosis recomendada es la misma de los adultos.

Cirugía: No existe experiencia en cirugía mayor en pacientes pediátricos.

Pacientes sin tratamiento previo: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes sin tratamiento previo. No existen datos disponibles.

Grupo etario: NovoEight<sup>®</sup> puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

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 basado en STF Q1 2014\_8-9063-00-001-1

**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 contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), turoctocog alfa.

NovoEight® contiene aproximadamente 62.5, 125, 250, 375, 500 o 750 UI/ml de factor VIII humano de coagulación (ADNr), turoctocog alfa después de su reconstitución.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución para Inyección

**Indicaciones:** Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de hámster.

**Precauciones y Advertencias:**

**Hipersensibilidad:**

Como cualquier producto proteínico intravenoso, es posible que se presenten reacciones alérgicas del tipo hipersensibilidad con NovoEight®. El producto contiene trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden provocar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso de NovoEight® de inmediato y que se comuniquen con su médico y/o busquen tratamiento médico de urgencias. Se debe advertir a los pacientes que los signos tempranos de reacciones por hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión, y anafilaxia.

En caso de shock anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar para shock.

**Inhibidores:**

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el manejo de los individuos con hemofilia A. Estos inhibidores normalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo mayor el riesgo en los

primeros 20 días de exposición. Rara vez se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, todos los pacientes tratados con el factor VIII de coagulación deben monitorearse cuidadosamente por el desarrollo de inhibidores mediante una adecuada observación clínica y pruebas de laboratorio. En caso de que no se alcance la actividad de factor VIII esperada, o sí la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de dichos pacientes debe estar dirigido por médicos experimentados en el manejo de la hemofilia y de los inhibidores del factor VIII.

Se recomienda firmemente que cada vez que se administre NovoEight® a un paciente se registren el nombre y el número de lote del producto para conservar un vínculo entre el paciente y el lote del producto medicinal.

#### Consideraciones relacionadas con los excipientes:

Después de su reconstitución este producto medicinal contiene 0.31 mmol de sodio (equivalentes a 18 mg cloruro de sodio) por ml de solución reconstituida. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que se encuentran en una dieta con control de sodio.

#### Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones enumeradas aplican tanto para los adultos como para los niños

#### Reacciones adversas:

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 30 reacciones adversas en 19 de 214 pacientes expuestos a NovoEight®. El evento adverso reportado con mayor frecuencia fueron las reacciones en el sitio de inyección y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 30 reacciones adversas, 2 fueron reportadas en 1 de 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguno en los pacientes entre 6 y 18 años de edad y 28 fueron reportadas en 18 de 127 adultos.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. En caso de que se presenten dichos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia.

Las frecuencias fueron evaluadas 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  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ); no conocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla Frecuencia de las reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Clase órgano sistema	Frecuencia*	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, mareos
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión, linfodema
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección***
	Poco frecuentes	Fatiga, sensación de calor, edema periféricos, pirexia periférica
Investigaciones	Poco frecuentes	Aumento del ritmo cardíaco
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Poco frecuentes	Contusión

\* Calculado con base en el número total de pacientes únicos en todos los estudios clínicos (214).

\*\* El aumento en las enzimas hepáticas incluye la alanina-aminotransferasa, la aspartato-aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

\*\*\* Las reacciones en el sitio de inyección incluyen eritema en el sitio de inyección, extravasación en el sitio de inyección y prurito en el sitio de inyección.

**Interacciones: No se han realizado estudios de interacción con NovoEight®.**

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis y duración de la terapia de reemplazo depende de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y extensión de la hemorragia y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa bien sea como un porcentaje (en relación con el nivel normal en plasma humano) o en unidades internacionales (en relación con un Estándar Internacional de factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII en plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se calcula utilizando la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben ser guiadas por la efectividad clínica de cada caso individual.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad en plasma dado (en % de lo normal o en UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede ser utilizada para guiar la dosis en los episodios hemorrágicos y cirugía:

Tabla 2. Guía de dosis en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de FVIII (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		



Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de FVIII (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<i>Leve</i>		
Hemartrosis prematura, sangrado muscular o sangrado oral	20–40	Repita cada 12 a 24 horas, al menos por 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto según indicación del dolor o se haya logrado la cicatrización
<i>Moderada</i>		
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30–60	Repita la inyección cada 12– 24 horas durante 3–4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto
<i>Grave</i>		
Hemorragias potencialmente fatales	60–100	Repita la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se haya resuelto la amenaza
<u>Cirugía</u>		
<i>Cirugía menor</i> Incluyendo extracción de dientes	30–60	Cada 24 horas, al menos por 1 día, de ser necesario hasta que cicatrice
<i>Cirugía mayor</i>	80–100 (pre-y postoperatorio)	Repita la inyección cada 8- 24 horas hasta lograr una cicatrización adecuada de la herida, luego administre la terapia durante al menos otros 7 días para conservar una actividad de factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

### Profilaxis:

Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A severa. Las dosis recomendadas normalmente son 20–40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada segundo día, o 20–50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces a la semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Acta No. 24 de 2014

Página 60 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Monitoreo del tratamiento:**

Durante el curso del tratamiento, se aconseja determinar de manera adecuada los niveles de factor VIII para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de las inyecciones repetitivas. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un monitoreo preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de coagulación (actividad de factor VIII en plasma). Cada paciente individual puede variar en su respuesta al factor VIII, logrando diferentes niveles de recuperación in vivo y con diferentes vidas medias.

**Población geriátrica:** No hay experiencia en pacientes >65 años de edad.

**Población pediátrica:**

Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes menores de 12 años de edad, se recomiendan dosis de 25–50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada segundo día o de 25–60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces a la semana. En pacientes pediátricos mayores a 12 años de edad la dosis recomendada es la misma de los adultos.

**Cirugía:** No existe experiencia en cirugía mayor en pacientes pediátricos.

**Pacientes sin tratamiento previo:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes sin tratamiento previo. No existen datos disponibles.

**Grupo etario:** NovoEight<sup>®</sup> puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

**Vía de administración:** Intravenosa

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

**Norma Farmacológica:** 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en STF Q1 2014\_8-9063-00-001-1 para los productos de la referencia.

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.**

**3.1.1.10. TRULICITY® 1,5 mg/0,5 mL  
TRULICITY® 0,75 mg/0,5 mL**

Expediente : 20079057  
Radicado : 2014078530  
Fecha : 2014/07/01  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC  
Fabricante : Eli Lilly and Company

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 1.5 mg de dulaglutida  
Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Dulaglutida o a alguno de los componentes del producto.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de Tumores de células C de la tiroides:

Dulaglutida causó un aumento de la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas / carcinomas), dependientes de la dosis y la duración del tratamiento, en ambos sexos de ratas, a  $\geq 7$  veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) con base al área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Hubo incrementos numéricos en carcinomas de las células C en ratas, a 58 veces la dosis máxima humana recomendada, basada en el AUC y se consideraron relacionadas con el

Acta No. 24 de 2014

Página 62 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tratamiento a pesar de la ausencia de significación estadística. Dulaglutida no produjo tumores de células C tiroideas en un modelo de ratón transgénico rasH2 de carcinogenicidad. Otros péptidos agonistas de los receptores similares al glucagón (GLP 1) han inducido adenomas y carcinomas de células C en ratas y ratones machos y hembras a exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity causará tumores de células C de la tiroides, incluyendo cáncer medular tiroideo, en los seres humanos, debido a que no se pudo determinar por estudios clínicos o no clínicos la relevancia humana de tumores de células C tiroideos de roedores inducidos por Dulaglutida. Un caso de cáncer medular tiroideo se informó en un paciente tratado con Trulicity.

Este paciente tenía niveles pretratamiento de calcitonina de aproximadamente 8 veces el límite superior de lo normal, lo que sugiere enfermedad preexistente. Este paciente posteriormente dio positivo para una conocida mutación proto-oncogén RET (reorganizado durante la transfección). La Calcitonina sérica es un marcador biológico del cáncer medular tiroideo. Los pacientes con cáncer medular tiroideo generalmente tienen valores de calcitonina > 50 ng/L. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en una imagen del cuello deben ser referidos a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el uso de la ecografía de la tiroides es de valor incierto para la detección temprana del cáncer medular tiroideo en pacientes tratados con Trulicity. Tal monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica de MTC y a una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Si la calcitonina sérica se midió y se encontró aumentada, el paciente debe ser derivado a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

#### Pancreatitis:

Trulicity no ha sido evaluada en pacientes con una historia previa de pancreatitis y debe usarse con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos fase 2 y fase 3 con Dulaglutida, hubo 5 casos de pancreatitis en los 4.006 pacientes tratados con Dulaglutida y 4 casos en los 2.120 pacientes tratados con el comparador. Dos de los 5 casos con Dulaglutida fueron reportados como pancreatitis aguda, y 2 casos de los 5 casos con Dulaglutida fueron reportados como pancreatitis crónica. Uno de los 5 casos con Dulaglutida fue clasificado como tipo desconocido de pancreatitis. Algunos pacientes tratados con Dulaglutida, tenían factores de riesgo de pancreatitis, incluyendo coleditiasis. No existen datos concluyentes que establecen un riesgo de pancreatitis con el tratamiento Trulicity. Después de la iniciación de Trulicity, se debe observar a los

pacientes cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis, incluyendo dolor abdominal intenso persistente. Si se sospecha de pancreatitis, Trulicity y otros medicamentos sospechosos deben interrumpirse inmediatamente, se deben realizar pruebas de confirmación, y se debe iniciar el manejo apropiado. Trulicity no debe reiniciarse si se confirma pancreatitis. Elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas, en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, no son predictivos de pancreatitis aguda.

Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia:

Los pacientes que reciben Trulicity en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina, pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con una reducción en la dosis del secretagogo o de la insulina.

Enfermedad gastrointestinal grave:

El uso de agonistas de los receptores del GLP 1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Trulicity no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia severa, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

Resultados macrovasculares:

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con Trulicity o cualquier otro medicamento antidiabético.

Interacciones: Trulicity ralentiza el vaciado gástrico y por lo tanto tiene el potencial de reducir la tasa de absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. En estudios de farmacología clínica, Trulicity no afectó la absorción de los medicamentos administrados por vía oral, probados en un grado clínicamente relevante.

Dosificación y Grupo Etario:

La máxima dosis recomendada de Dulaglutida es de 1,5 mg una vez por semana. En estudios clínicos, dosis únicas de 0,75 mg y 1,5 mg por semana fueron efectivos mejorando el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Una mayor proporción de pacientes alcanzó el A1c menor a 7% con la dosis de 1,5 mg que con 0,75 mg.

Vía de Administración: Subcutánea

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002

**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 0.5 mL contiene 1.5 mg de dulaglutida  
Cada 0.5 mL contiene 0.75 mg de dulaglutida

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

Trulicity<sup>®</sup>, está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control de la glicemia así:

**Monoterapia:**

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina es considerado inapropiado debido a intolerancia o a contraindicaciones.

**En combinación:**

En combinación con otros medicamentos que disminuyen la glicemia, incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

**Contraindicaciones:** Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.





## Pancreatitis:

Trulicity no ha sido evaluada en pacientes con una historia previa de pancreatitis y debe usarse con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos fase 2 y fase 3 con Dulaglutida, hubo 5 casos de pancreatitis en los 4.006 pacientes tratados con Dulaglutida y 4 casos en los 2.120 pacientes tratados con el comparador. Dos de los 5 casos con Dulaglutida fueron reportados como pancreatitis aguda, y 2 casos de los 5 casos con Dulaglutida fueron reportados como pancreatitis crónica. Uno de los 5 casos con Dulaglutida fue clasificado como tipo desconocido de pancreatitis. Algunos pacientes tratados con Dulaglutida, tenían factores de riesgo de pancreatitis, incluyendo colelitiasis. No existen datos concluyentes que establecen un riesgo de pancreatitis con el tratamiento Trulicity. Después de la iniciación de Trulicity, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis, incluyendo dolor abdominal intenso persistente. Si se sospecha de pancreatitis, Trulicity y otros medicamentos sospechosos deben interrumpirse inmediatamente, se deben realizar pruebas de confirmación, y se debe iniciar el manejo apropiado. Trulicity no debe reiniciarse si se confirma pancreatitis. Elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas, en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, no son predictivos de pancreatitis aguda.

## Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia:

Los pacientes que reciben Trulicity en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina, pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con una reducción en la dosis del secretagogo o de la insulina.

## Enfermedad gastrointestinal grave:

El uso de agonistas de los receptores del GLP 1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Trulicity no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia severa, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

## Resultados macrovasculares:

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con Trulicity o cualquier otro medicamento antidiabético.

**Interacciones:** Trulicity ralentiza el vaciado gástrico y por lo tanto tiene el potencial de reducir la tasa de absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. En estudios de farmacología clínica, Trulicity no afectó la absorción de los medicamentos administrados por vía oral, probados en un grado clínicamente relevante.

**Dosificación y Grupo Etario:**

La máxima dosis recomendada de Dulaglutida es de 1,5 mg una vez por semana. En estudios clínicos, dosis únicas de 0,75 mg y 1,5 mg por semana fueron efectivos mejorando el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Una mayor proporción de pacientes alcanzó el A1c menor a 7% con la dosis de 1,5 mg que con 0,75 mg.

**Vía de Administración:** Subcutánea

**Condición de Venta:** Venta bajo fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 8.2.3.0.N10

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

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

**3.1.1.11. COSENTYX**

Expediente : 20082591  
Radicado : 2014119936  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

**Composición:** Cada jeringa precargada contiene 150 mg de secukinumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

Acta No. 24 de 2014

Página 68 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Infecciones:

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx en los pacientes con tuberculosis latente.

Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad de Crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de Crohn activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de Cosentyx contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Un total de 4498 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias). De esos pacientes, 1900 estuvieron expuestos a Cosentyx por lo menos durante un año, lo cual representa una exposición de unos 3588 paciente-año.

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento en comparación con el placebo. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Acta No. 24 de 2014

Página 70 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los acontecimientos eran de naturaleza leve o moderada.

Durante el período de comparación con el placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de reacciones adversas fue del 1,2% en el grupo de Cosentyx y del 1,2% en el del placebo.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Infecciones:

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes del grupo de Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones eran leves o moderadas. Dichas infecciones resultaron graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los del grupo del placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada año-paciente de seguimiento). También se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada año-paciente de seguimiento).

#### Reacciones de hipersensibilidad:

En los estudios clínicos se ha observado urticaria y un caso de reacción anafiláctica a Cosentyx.



#### Inmunogenia:

Menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos contra el secukinumab a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábicos producidos durante el tratamiento eran neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos.

Interacciones: Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica en el ser humano. Cosentyx ha sido administrado con metotrexato en estudios sobre artritis sin que se observaran interacciones

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Psoriasis en placas:

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2 y 3 y, luego, a partir de la semana 4, con periodicidad mensual (fase de mantenimiento). Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

##### Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepática: Cosentyx no se ha estudiado específicamente en esta población de pacientes.

Pacientes pediátricos: No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No es necesario adaptar la dosis.

Vía de Administración: Inyección 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

Acta No. 24 de 2014

Página 72 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto/Prospecto internacional (IPL) de 22 de Octubre de 2013
- Declaración sucinta (BSS) versión 1.0 de 22 de Octubre de 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 (18 tomos, 3484 folios), lo que dificultó el estudio para ésta sesión.**

### 3.1.1.12. ESBRIET®

Expediente : 20062369  
Radicado : 2013054950/2014048633  
Fecha : 25/04/2014  
Interesado : Biotoscana S.A.  
Fabricante : Catalent Pharmsolutions LLC.

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.

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

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias:

Función hepática:

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el

Acta No. 24 de 2014

Página 73 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

#### Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST:

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre  $>3$  y  $\leq 5$  veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Esbriet se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Esbriet. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas  $> 5$  veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

#### Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los

casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

#### Mareos:

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

#### Cansancio:

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

#### Pérdida de peso:

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

#### Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, pifrenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1.000$  mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

#### Lactancia:

Se desconoce si pifrenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pifrenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pifrenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Esbriet, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet para la madre.

Fertilidad:

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos

Reacciones adversas:

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.345 voluntarios sanos y pacientes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ( $\geq 10\%$ ) durante la experiencia del estudio clínico que comparó Esbriet a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,8% frente al 13,3%), erupción cutánea (28,7% frente al 8,6%), cansancio (22,3% frente al 13,3%), diarrea (21,7% frente al 13,5%), dispepsia (16,8% frente al 5,5%), y reacción por fotosensibilidad (12,2% frente al 1,7%).

Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Esbriet y placebo en estudios clínicos.

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Esbriet a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [*Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *Frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )], se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia, disgeusia
<b>Trastornos vasculares</b>	

Frecuentes:	Sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Cansancio
Frecuentes:	Astenia, dolor torácico no cardíaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes:	Quemaduras solares

Interacciones:

Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Los estudios metabólicos *in vitro* con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%.

El consumo de zumo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2:

En un estudio en fase 1, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6] multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con

Acta No. 24 de 2014

Página 77 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Esbriet y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).

Esbriet debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

#### Tabaco e inductores de CYP1A2:

Un estudio de interacción en fase 1 evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

#### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

#### Posología:

##### Adultos:

Acta No. 24 de 2014

Página 78 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día)

Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día)

A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día) La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro:

**Efectos secundarios gastrointestinales:** Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

**Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:** Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Esbriet y

augmentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

**Función hepática:** En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas.

**Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos. Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

**Población pediátrica:** Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

**Forma de administración:** Esbriet debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

**Vía de Administración:** Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.4., en el sentido de solicitar un plazo adicional para presentar los datos de estudio ya procesados una vez estén disponibles

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no allego la información solicitada mediante Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.**

### 3.1.1.13. MIFEPRISTONA

Expediente : 20076445  
Radicado : 2014050291  
Fecha : 2014/05/05  
Interesado : Fundación Pro Bienestar Sexual y Reproductivo - PROSER  
Fabricante : Sun Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene mifepristona 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Agente oxitócico para la interrupción del embarazo intrauterino hasta 63 días a partir de la fecha de la última menstruación, en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006
- Preparación para la acción de los análogos de las prostaglandinas para la interrupción para la interrupción del embarazo en las específicas circunstancias señaladas en la sentencia C-355 de 2006
- Ablandamiento y dilatación del cérvix antes de la interrupción quirúrgica de embarazo en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006.
- Inducción de parto con feto muerto.

Acta No. 24 de 2014

Página 81 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: La mifepristona no debe emplearse en las siguientes situaciones:

- Embarazo no confirmado por examen ginecológico, ultrasonido o prueba de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria hereditaria Insuficiencia suprarrenal crónica Sospecha de o embarazo ectópico confirmado

Precauciones: La Mifepristona no debe ser empleado en mujeres que no puedan entender los efectos del medicamento o que no puedan seguir el protocolo

Advertencias: La Mifepristona no debe ser empleado en mujeres que no puedan entender los efectos del medicamento o que no puedan seguir el protocolo

Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Nausea y vomito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de Mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la Mifepristona es el CYP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produciendo aumento de los niveles séricos de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexame-tasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro*, sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CYP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 24 de 2014

Página 82 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-200 mg de Mifepristona por vía oral, seguidos de 800 mcg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:

200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.

-Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:

200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.

-Inducción de parto con feto muerto:

200 mg de Mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Grupo etario:

Mujeres en edad gestacional

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Uso exclusivo de especialista

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:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisada la información allegada por el interesado, recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

**1. Mifepristona es un fármaco antiprogestacional y antiglucocorticoide que ejerce sus efectos ginecológicos al ocupar el receptor de progesterona, y estimular la producción de prostaglandinas endógenas, disminuir su metabolismo e incrementar la sensibilidad del endometrio a las mismas.**



2. Puede haber variabilidad en la respuesta a Mifepristona dependiendo de la determinación genética de los receptores de progesterona y de la disponibilidad de prostaglandinas.
3. Se requiere el uso complementario de una prostaglandina para mejorar su eficacia.
4. Las indicaciones propuestas por el interesado son aquellos casos de interrupción del embarazo hasta el día 63 a partir de la fecha de la última menstruación en las circunstancias específicas señaladas por la sentencia C-355 de 2006. En Colombia, para dichas indicaciones está aprobado el principio activo misoprostol, el cual a su vez está incluido en el listado general de medicamentos de la Resolución 5521 del 27 de diciembre de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social por medio de la cual se define, aclara y actualiza el Plan Obligatorio de Salud (POS). Por lo tanto la mifepristona no es absolutamente indispensable.
5. Como lo expresa el interesado, la aprobación de un medicamento implica un alto valor terapéutico, valorado en la relación beneficio/riesgo y beneficio/costo. En el caso de mifepristona, su uso implica la combinación con prostaglandina, lo que no marca una relevancia clínica versus la utilización de misoprostol solo, en las indicaciones propuestas. Además, su uso en casos específicos no disminuye el riesgo del uso inadecuado del medicamento en un país en el cual el aborto (efecto solicitado para mifepristona) no está aprobado legalmente.
6. Tampoco hay relevancia clínica versus la terapia estándar por cuanto si bien la eficacia mejora, las reacciones adversas y los riesgos pueden aumentar al combinar mifepristona más misoprostol. Entre ellos infecciones, sangrado vaginal y choque séptico.
7. Hasta el momento no hay reportes de aumento de reacciones adversas, morbilidad o mortalidad con el uso del producto aprobado para las indicaciones propuestas (misoprostol), de acuerdo con los reportes del Grupo de Farmacovigilancia – Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

Por todo lo anterior, la Sala considera que Mifepristona en el contexto del país no ofrece una ventaja terapéutica en su relación riesgo/beneficio.

### 3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

#### 3.1.2.1. DUTAZ®

Expediente : 20082123  
Radicado : 2014113766  
Fecha : 2014/09/08  
Interesado : Percos S.A.  
Fabricante : Titan Laboratories Pvt. Limited

Composición: Cada cápsula contiene 0,5 mg de dutasterida

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna (BHP, del inglés: Benign Prostatic Hyperplasia), mediante el alivio de los síntomas, reducción del tamaño de la próstata (volumen), mejoramiento de la velocidad del flujo urinario y reducción del riesgo de retención urinaria aguda (AUR, del inglés, Acute Urinary Retention), y la necesidad de cirugía relacionada con la BPH. Adicionalmente, administrado con el alfabloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario y reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda (AUR) y la necesidad de cirugía relacionada con BPH. Adicionalmente, se encuentra indicado en el tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida de cabello (Alopecia Androgénica) para incrementar el crecimiento del cabello y evitar que este se siga cayendo.

Contraindicaciones: La Dutasterida se encuentra contraindicada en:

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación o a otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa.
- Mujeres y niños.

Debido al amplio metabolismo de la Dutasterida, no se recomienda la administración en pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo la insuficiencia hepática dado que no se disponen de estudios al respecto.

Precauciones: Debido a que la Dutasterida se absorbe bien por vía dermatológica, los niños y mujeres y en general cualquier otra persona en quien no esté indicado el tratamiento, deben evitar el contacto con cápsulas que presenten derrames o

exposición de sus componentes. En caso de tener contacto con el contenido del producto, se debe lavar inmediatamente el área expuesta con abundante agua y jabón. Antes de administrar el medicamento y posteriormente en forma periódica, se recomienda realizar evaluación médica y paraclínica correspondiente para el cáncer de próstata.

**Advertencias:** Cuando se utiliza la Dutasterida en combinación con Tamsulosina, se debe tener precaución en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, ya que podría asociar con la precipitación o incremento de la incidencia de la enfermedad, aspecto sobre el cual no se ha demostrado contundentemente una relación de causalidad. Se debe recordar y tener en cuenta que el medicamento puede disminuir las concentraciones del Antígeno Prostático Específico. Estudios han demostrado una incidencia más alta de Cáncer de Próstata en pacientes que toman el medicamento, aunque no se ha establecido una relación causal entre la Dutasterida y el cáncer de próstata de alto Grado. Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres que toman Dutasterida y aunque no se ha establecido una clara relación causal, se debe advertir a los pacientes sobre cualquier cambio en la zona mamaria, incluyendo masas, tumefacciones o secreciones.

**Reacciones adversas:**

Mareos, hipotensión, náuseas, cefalea, alteraciones digestivas, sensibilidad o tensión mamaria, ginecomastia, reacciones alérgicas diversas (incluyendo piel, edemas, e incluso severas), alteración de la eyaculación, impotencia, disminución de la libido. Estudios han reportado asociación con la posibilidad de falla cardíaca.

**Interacciones:** Fármacos inhibidores de la CYP3A4 y la CYP3A5 tales como cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, ketoconazol, ritonavir y verapamilo, podrían incrementar las concentraciones de Dutasterida.

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

**Vía de Administración:** Oral

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la ampliación de indicaciones 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 especificar y aclarar el esquema posológico para cada una de las indicaciones solicitadas para el producto de la referencia.

**3.1.2.2. ACETAMINOFÉN 325 mg / CLORHIDRATO DE FENILEFRINA 5 mg / HIDROBROMURO DE DEXTROMETORFANO 10 mg**

Expediente : 20081310  
Radicado : 2014103950  
Fecha : 2014/08/20  
Interesado : Pfizer S.A.S.  
Fabricante : Accucaps Industries LTD

Composición: Cada cápsula blanda de contenido líquido contiene acetaminofén 325 mg + clorhidrato de fenilefrina 5 mg + hidrobromuro de dextrometorfano 10 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas Blandas

Indicaciones: Alivio de los síntomas del resfriado común.

Contraindicaciones: No se puede administrar en niños menores de 12 años. Hipersensibilidad al acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes siquiátricos ó emocionales ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No administrar si tiene alteraciones hepáticas severas o enfermedad hepática activa y severa.

Precauciones y Advertencias: Pregunte al médico antes de administrar si usted tiene tos crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema; hipertensión (o si está tomando antihipertensivos o simpaticomiméticos); una enfermedad de corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, o problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); glaucoma, insuficiencia renal o hepática o cirrosis hepática. Si la tos persiste por más de diez días o se acompaña de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, o continúa con otros síntomas. Esto puede ser signo de una condición seria. Si usted está

Acta No. 24 de 2014

Página 87 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

en embarazo o lactando busque ayuda de un profesional de la salud antes de administrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicaciones de forma inmediata.

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

Reacciones adversas:

Los siguientes efectos indeseables se han relacionado con la administración de los componentes del producto, y se encuentran listados a continuación de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

- Acetaminofén:

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Rash, urticaria (prurito).

Muy raro: reacciones serias en piel (incluyendo reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso agudo generalizado

Alteraciones generales y en el sitio de administración: Hipotermia.

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

Hepático: Hepatotoxicidad. Falla hepática

Renal: Nefrotoxicidad

Neurológico: Cefalea, insomnio.

Psiquiátrico: Agitación

Respiratorio: Atelectasias, neumonitis.

- Fenilefrina:

Acta No. 24 de 2014

Página 88 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Alteraciones cardíacas: Palpitaciones, taquicardia.

Alteraciones gastrointestinales: Náusea, vómito.

Alteraciones en el sistema inmune: Hipersensibilidad.

Alteraciones en el sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.

Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria

Alteraciones vasculares: Hipertensión, incremento de la presión arterial.

- Dextrometorfano:

Sistema Inmune: Hipersensibilidad

Interacciones: No administre este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos.

Los productos que contienen acetaminofén pueden presentar interacción con warfarina, se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida, fenitoina, zidovudina o en personas que consuman alcohol.

Dosificación y Grupo Etario: Siga la dosis recomendada:

- Niños menores de 12 años: No administrar
- Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 1 cápsula blanda cada 4-6 horas
- No exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

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 para el producto de la referencia. Lo anterior con el fin de alinear el producto de la referencia con lo solicitado por la Sala en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., referente a los informes de seguridad para el Acetaminofen. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir- Versión 2.0 Agosto 14 de 2014.

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

**Composición:** Cada cápsula blanda de contenido líquido contiene acetaminofén 325 mg + clorhidrato de fenilefrina 5 mg + hidrobromuro de dextrometorfano 10 mg.

**Forma farmacéutica:** Cápsulas Blandas

**Indicaciones:** Alivio de los síntomas del resfriado común.

**Contraindicaciones:** No se puede administrar en niños menores de 12 años. Hipersensibilidad al acetaminofén, la fenilefrina, el dextrometorfano o a cualquiera de los componentes de la fórmula. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes siquiátricos ó emocionales ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto. No administrar si tiene alteraciones hepáticas severas o enfermedad hepática activa y severa.

**Precauciones y Advertencias:** Pregunte al médico antes de administrar si usted tiene tos crónica como la que ocurre al fumar, o por una enfermedad pulmonar crónica tal como el asma o el enfisema; hipertensión (o si está tomando antihipertensivos o simpaticomiméticos); una enfermedad de corazón; diabetes; alteraciones en la tiroides, o problemas para orinar debidos a un crecimiento de la próstata (hipertrofia prostática); glaucoma, insuficiencia renal o hepática o cirrosis hepática. Si la tos persiste por más de diez días o se acompaña de fiebre, urticaria o dolor de cabeza persistente, o continúa con otros síntomas. Esto

Acta No. 24 de 2014

Página 90 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

puede ser signo de una condición seria. Si usted está en embarazo o lactando busque ayuda de un profesional de la salud antes de administrar este producto. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicaciones de forma inmediata.

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

#### Reacciones adversas:

Los siguientes efectos indeseables se han relacionado con la administración de los componentes del producto, y se encuentran listados a continuación de acuerdo al componente y al sistema de órganos correspondiente:

##### - Acetaminofén:

#### Alteraciones en piel y tejido subcutáneo:

Rash, urticaria (prurito).

Muy raro: reacciones serias en piel (incluyendo reacciones cutáneas severas tales como síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y exantema pustuloso agudo generalizado

#### Alteraciones generales y en el sitio de administración: Hipotermia.

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

Hepático: Hepatotoxicidad. Falla hepática

Renal: Nefrotoxicidad

Neurológico: Cefalea, insomnio.

Psiquiátrico: Agitación

Respiratorio: Atelectasias, neumonitis.

##### - Fenilefrina:

Acta No. 24 de 2014

Página 91 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Alteraciones cardiacas: Palpitaciones, taquicardia.**

**Alteraciones gastrointestinales: Náusea, vómito.**

**Alteraciones en el sistema inmune: Hipersensibilidad.**

**Alteraciones en el sistema nervioso: Mareo, cefalea, hiperactividad psicomotora.**

**Alteraciones psiquiátricas: Ansiedad, excitabilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.**

**Alteraciones en piel y tejido subcutáneo: Rash, urticaria**

**Alteraciones vasculares: Hipertensión, incremento de la presión arterial.**

- **Dextrometorfano:**

**Sistema Inmune: Hipersensibilidad**

**Interacciones: No administre este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otros medicamentos para depresión, desórdenes psiquiátricos ó emocionales, ó enfermedad de Parkinson, o después de dos semanas de suspender el medicamento. Si no está seguro de que su prescripción contiene uno de estos medicamentos, consulte a su médico antes de tomar este producto.**

**Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos.**

**Los productos que contienen acetaminofén pueden presentar interacción con warfarina, se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida, fenitoina, zidovudina o en personas que consuman alcohol.**

**Dosificación y Grupo Etario: Siga la dosis recomendada:**

- Niños menores de 12 años: No administrar
- Niños mayores de 12 años y adultos: Tomar 1 cápsula blanda cada 4-6 horas
- No exceder de 6 cápsulas en 24 horas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir- Versión 2.0 Agosto 14 de 2014, para el producto de la referencia.

### 3.1.2.3. ONDANSETRON 8 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL ONDANSETRON 4 mg TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL

Expediente : 20082646  
Radicado : 2014120519  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Farma de Colombia S.A.  
Fabricante : Biloab Sanus Farmaceutica LTDA

Composición: Cada Tableta de desintegración oral contiene:

10 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 8 mg de ondansetrón base  
5 mg de clorhidrato de ondansetrón dihidrato equivalente a 4 mg de ondansetrón base

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones: Prevención y tratamiento en niños y adultos de las náuseas y vómito asociados a quimioterapia, radioterapia, post-operatorio y procesos infecciosos (gastroenterocolitis aguda de etiología viral y bacteriana).

Acta No. 24 de 2014

Página 93 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Contraindicaciones:** El producto no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula y en niños menores de 6 meses

**Precauciones y Advertencias:**

**Generales:** El uso de ondansetron en pacientes sometidos a cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede ocultar la distensión gástrica o íleon.

**Fenilcetonúricos:** Las tabletas de desintegración oral tienen una pequeña cantidad de fenilalanina, un compuesto del aspartamo, por lo que deben ser tomadas con cuidado en estos pacientes. También, es importante recalcar que este medicamento tiene colorantes que con el tiempo pueden causar reacciones alérgicas.

**Embarazo:** Categoría B (FDA). Aunque no se observaron efectos teratógenicos en estudios con animales de laboratorio. Ondansetron no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si el beneficio es mayor que cualquier riesgo probable para el feto.

**Lactancia:** Las pruebas han demostrado que ondansetrón se excreta en la leche de ratas que amamantan, por esta razón, se recomienda precaución en el uso de ondansetrón en mujeres que lactan.

**Pediatría:** Trabajos recientes han demostrado su uso en niños a partir de la edad de 6 meses.

**Geriatría:** No es necesario ajustar las dosis para pacientes de edad avanzada, aunque se observó una reducción en la depuración y un aumento en la vida media de eliminación en pacientes de más de 75 años de edad. En estudios clínicos de pacientes con cáncer, la seguridad y la eficacia se demostró incluso en pacientes mayores de 65 años de edad.

**Insuficiencia hepática / renal:** En pacientes con leve a moderada insuficiencia hepática, la depuración se reduce a la mitad y la vida media se aumenta con relación a individuos normales. En pacientes con insuficiencia hepática severa, la depuración se reduce dos a tres veces y el volumen de distribución aparente se incrementa, con el consiguiente aumento de la vida media a 20 horas. En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda superar la dosis diaria de 8 mg. Debido a la pequeña contribución (5%) de la depuración renal en la depuración total, no se considera que la insuficiencia

renal influya significativamente en la depuración total de ondansetrón. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

Reacciones adversas: En los pacientes sometidos a quimioterapia alta o moderadamente emetogéna, los síntomas de cefalea, fatiga y estreñimiento fueron más frecuentes en relación con el placebo, estos síntomas no han mostrado ser dosis dependientes. El aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas se demostró en 1 a 2% de los pacientes que recibieron ondansetrón asociada a la ciclofosfamida, aunque tales incrementos han sido transitorios y sin relación con la dosis o la duración de la terapia. Se observó la presencia de exantema cutáneo en el 1% de los pacientes que han recibido ondansetrón mientras la quimioterapia estaba en curso. Se han reportado raramente casos de anafilaxia, broncoespasmo, taquicardia, angina, hipopotasemia, alteraciones electrocardiográficas, oclusiones vasculares y convulsiones, sin demostrar (a excepción de la anafilaxia y el broncoespasmo) relación con ondansetrón. En los pacientes con náuseas y vómito sometidos a radioterapia, los efectos reportados posiblemente relacionados con el uso de ondansetrón fueron similares a los presentados por los pacientes sometidos a quimioterapia. El uso de ondansetrón en pacientes en post-operatorio ha demostrado un aumento en la frecuencia de cefalea (9% de los casos en comparación con el 5% con placebo). Los casos raros y aislados no relacionados con las investigaciones clínicas, fueron relacionados a la administración inyectable del medicamento, entre las que se citan: flushing, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipopnea, edema de glotis y estridor). Además, fueron reportados casos de laringo-espasmos, paros cardiorrespiratorios y shock durante la administración inyectable de la medicación.

Interacciones: El ondansetrón se metaboliza en el hígado por las enzimas del sistema de la citocromo P450 y, por tanto, inductores o inhibidores de estas enzimas pueden cambiar su depuración y, en consecuencia, la vida media plasmática. Según los datos disponibles, no hay necesidad de ajustar la dosis de estos medicamentos en caso de uso simultáneo.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis:

Se recomienda que Ondansetrón tableta de desintegración oral sea retirada del empaque con las manos secas y de inmediato puesta en la punta de la lengua para pueda desintegrarse en segundos, tragando saliva, sin necesidad de tomar con líquidos.

Acta No. 24 de 2014

Página 95 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Prevención de las náuseas y vómito en general:

Uso en adultos: 16 mg de ondansetron (2 comprimidos de 8 mg).

Uso pediátrico: Para los pacientes mayores de 10 años se recomienda utilizar la dosis de 4 a 8 mg de ondansetron (1 a 2 comprimidos de 4 mg).

Para niños de 2 a 10 años: los pacientes con peso superior a 30 kg: se recomienda utilizar la dosis de 4 mg de ondansetron (1 comprimido de 4 mg).

Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda la dosis de 2 mg de ondansetron (media tableta de 4 mg).

Por la reconocida eficacia y seguridad del producto, puede administrarse en bebés mayores de 6 meses hasta los 2 años, o con un peso corporal mayor a 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg en peso por dosis.

Tabla de dosis:

Dosis Peso Edad:

4 mg 8 - 15 Kg 6 m - 2 años ½ tableta

8 mg 15 - 30 kg 2 - 10 años 1 tableta

Más de 30 Kg ó mayor de 10 años 2 tabletas

La prevención de las náuseas y vómito en el postoperatorio:

Use la misma dosis recomendada en todas las edades.

Tómelo 1 hora antes de la inducción de la anestesia.

La prevención de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia:

- Quimioterapia Altamente emetogénica:

Uso en adultos: una dosis única de 24 mg de ondansetron (3 comprimidos de 8 mg), se toma 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia diaria.

- Quimioterapia Moderadamente emetogénica:

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón (1 comprimido de 8 mg) dos veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena con una dosis posterior de 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda

administrar 8 mg de ondansetron dos veces al día (cada 12 horas) durante 1 a 2 días después de terminar la quimioterapia.

Uso pediátrico: Para los niños de 10 años o más, se recomienda la misma dosis recomendada para adultos. Para los niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetron (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetron, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la quimioterapia.

En vista de la eficacia reconocida y la seguridad del producto, puede ser suministrada en niños lactantes con edades de más de 6 meses hasta 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg la dosis es de 0,2 a 0,4 mg / kg de peso por dosis.

Prevención de las náuseas y vómito asociados con la radioterapia, ya sea en la irradiación de cuerpo completo, en la fracción de dosis alta única o fracciones diarias en el abdomen.

Uso pediátrico: Para niños de 6 meses a 2 años de edad, se recomienda una dosis de 2 mg de ondansetron (medio comprimido de 4 mg), tres veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis. Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetron, 3 veces por día. La primera dosis debe tomarse 1 a 2 horas antes de iniciar la radioterapia con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 4 mg de ondansetron, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia. Para los pacientes de 10 años o más, se recomienda la misma dosis de adultos. En vista de la eficacia y la seguridad reconocidas del producto, puede ser administrado en lactantes con edades de más de 6 meses a 2 años de edad, o con un peso corporal de más de 8 kg, la dosis es de 0,2 a 0,4 mg/kg de peso por dosis.

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón tres veces por día.

Para la irradiación de cuerpo completo: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de cada fracción de radioterapia aplicados en cada día.

Para la radioterapia abdominal en una sola dosis alta: 8 mg de ondansetron, de 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la

primera dosis, durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia. Para la radioterapia abdominal en dosis diarias fraccionadas: 8 mg de ondansetron, 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, todos los días de aplicación de radioterapia.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis, se recomienda la misma dosis que para la población general.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La depuración de ondansetrón se reduce significativamente y se aumenta el volumen aparente de distribución, lo que resulta en un aumento de la vida media plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos pacientes, la dosis diaria total no excederá de 8 mg.

Pacientes ancianos: Se recomienda la misma dosis que para los adultos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica 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 para la indicación propuesta “Prevención y tratamiento en niños y adultos de las náuseas y vómito asociados a procesos infecciosos” y la ampliación del grupo etario a niños en la indicación “Prevención y tratamiento de las náuseas y vómito asociados a quimioterapia, radioterapia, post-operatorio”, deben presentarse estudios clínicos adicionales comparativos con agentes antieméticos comercializados en el país que permitan establecer el balance riesgo beneficio.

#### 3.1.2.4. CROMOGLICATO DE SODIO AL 2% SOLUCIÓN NASAL

Expediente : 19942379  
Radicado : 2013152876

Acta No. 24 de 2014

Página 98 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/09/17

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

Composición: Cada 100 mL de solución contienen 2 g de cromoglicato de sodio.

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones: Útil en el tratamiento de la rinitis alérgica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones y advertencias, posología, vía de administración, efectos adversos e interacciones para este producto en proceso de renovación: Cromoglicato de Sodio al 2% solución nasal, allegadas por el interesado:

Indicaciones: El cromoglicato sódico está indicado en la prevención y tratamiento sistemático de la rinitis alérgica.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia.

No tocar con la punta del gotero ninguna superficie, incluyendo ojos, fosas nasales ya que esto puede contaminar la solución. Manténgase fuera del alcance de los niños. Debe descartar el remanente del medicamento, después de 30 días de haber abierto el envase.

Uso en embarazo y lactancia: Experiencias acumuladas con el uso de cromoglicato sugieren que el fármaco no tiene efectos nocivos sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, el fármaco podría utilizarse en el embarazo solamente en casos necesarios.

Estudios en animales de experimentación y de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas del cromoglicato de sodio, se demostró que este no afecta la leche materna.

Vía de Administración: Nasal

Acta No. 24 de 2014

Página 99 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosis y frecuencia de administración: En la profilaxis de la rinitis alérgica, se administra aproximadamente 2 a 5 gotas en cada fosa nasal hasta seis veces al día.

Efectos Adversos: Vía nasal: Angioedema, artralgias, tos, prurito, sibilancias, rash cutáneo, cefalea, goteo nasal, halitosis.

Interacciones: No se ha reportado interacciones medicamentosas.

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

**Indicaciones:** El cromoglicato sódico está indicado en la profilaxis de la rinitis alérgica.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia.

**Precauciones y Advertencias:**

No tocar con la punta del gotero ninguna superficie, incluyendo ojos, fosas nasales ya que esto puede contaminar la solución. Manténgase fuera del alcance de los niños. Debe descartar el remanente del medicamento, después de 30 días de haber abierto el envase.

**Uso en embarazo y lactancia:** Experiencias acumuladas con el uso de cromoglicato sugieren que el fármaco no tiene efectos nocivos sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, el fármaco podría utilizarse en el embarazo solamente en casos necesarios.

**Estudios en animales de experimentación y de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas del cromoglicato de sodio, se demostró que este no afecta la leche materna.**

**Vía de Administración:** Nasal

**Dosis y frecuencia de administración:** Se administra aproximadamente 2 a 5 gotas en cada fosa nasal hasta seis veces al día.

**Efectos Adversos:** Vía nasal: Angioedema, artralgiás, tos, prurito, sibilancias, rash cutáneo, cefalea, goteo nasal, halitosis.

**Interacciones:** No se ha reportado interacciones medicamentosas.

**Adicionalmente, la Sala considera que todos los productos con principio activo cromoglicato de sodio, deben unificar sus indicaciones para quedar así:**

**“Indicaciones: El cromoglicato sódico está indicado en la profilaxis de la rinitis alérgica.”**

### 3.1.2.5. SALYDRAT<sup>®</sup> POLVO

Expediente : 19942966

Radicado : 2014002239

Fecha : 2014/01/13

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

**Composición:** Cada sobre sachet con 20,6 gramos de polvo para reconstituir a 1 litro de solución oral contiene: cloruro de sodio 2.6 g, cloruro de potasio 1.5 g, citrato trisódico dihidrato 2.9 g y dextrosa anhidra 13.5 g.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución oral

**Indicaciones:** Sales de hidratación oral

**Contraindicaciones:** Ninguna conocida.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la actualización de la información farmacológica (Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Posología, Interacciones, etc.) y Condición de Venta para el producto de la referencia, puesto que dentro de la información del Registro inicial del producto como Indicaciones únicamente se aprobó: “Sales de hidratación oral” y como Contraindicaciones y advertencias únicamente se encuentra: “Ninguna conocida.” Sin embargo, mediante revisión en Actas recientes de alternativas y equivalentes farmacéuticos similares al producto, se encuentra la siguiente información:

Acta No. 24 de 2014

Página 101 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



**Indicaciones:**

Prevención y tratamiento de la deshidratación leve y moderada debida a enfermedades diarreicas agudas de lactantes, niños y adultos.

Sales de rehidratación oral, aporte electrolítico en los estados de deshidratación producido por diarrea.

**Contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

Insuficiencia cardiaca o renal, hipertensión arterial, edema pulmonar o periférica y toxemia.

Vómito intratable, íleo paralítico, obstrucción o perforación intestinal.

Adminístrese con precaución a pacientes con alteración de la función renal.

Para niños menores de 2 años, consulte al médico.

Durante la terapia de rehidratación oral se recomienda el consumo de alimentos blandos, para mantener una adecuada nutrición y un buen balance calórico. En lactantes, es prioritario continuar la lactancia entre las dosis de la solución. Se debe consultar al médico si la diarrea no mejora en un día o dos, o si empeoran los síntomas durante el tratamiento con este medicamento. Se debe consultar al médico tan pronto como sea posible si se presentan signos y/o síntomas de deshidratación severa, incluyendo piel acartonada (disminución de la turgencia de la piel), ojos hundidos, mareo, debilidad o cansancio, irritabilidad y pérdida de peso. Se deben evitar alimentos que contengan una carga elevada de glucosa como jugo de fruta, así como alimentos con alto contenido de sal hasta que las soluciones de rehidratación se hayan discontinuado, para prevenir la ingestión excesiva de esto o la aparición de una diarrea osmótica.

**Posología:**

La que el médico indique. La dosis dependerá del peso del paciente, la edad y la severidad de la deshidratación. No se debe exceder de 150 ml / kg de peso por día.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa.

Por lo tanto, se pide a la Sala Especializada, a partir de la información allegada por el interesado mediante Radicado No. 2014002239 de 13/01/2014 y lo establecido en Actas, actualizar la información farmacológica para el producto, con el fin de continuar con el trámite de Renovación de Registro Sanitario.

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

Acta No. 24 de 2014

Página 102 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia, así:

**Indicaciones:** Prevención y tratamiento de la deshidratación leve y moderada debida a enfermedades diarreicas agudas de lactantes, niños y adultos. Sales de rehidratación oral, aporte electrolítico en los estados de deshidratación producido por diarrea.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, vómito intratable, íleo paralítico, obstrucción o perforación intestinal.

**Precauciones y advertencias:**

- **Insuficiencia cardiaca o renal, hipertensión arterial, edema pulmonar o periférica y toxemia.**
- **Adminístrese con precaución a pacientes con alteración de la función renal.**
- **Para niños menores de 2 años, consulte al médico.**
- **Durante la terapia de rehidratación oral se recomienda el consumo de alimentos blandos, para mantener una adecuada nutrición y un buen balance calórico. En lactantes, es prioritario continuar la lactancia entre las dosis de la solución. Se debe consultar al médico si la diarrea no mejora en un día o dos, o si empeoran los síntomas durante el tratamiento con este medicamento. Se debe consultar al médico tan pronto como sea posible si se presentan signos y/o síntomas de deshidratación severa, incluyendo piel acartonada (disminución de la turgencia de la piel), ojos hundidos, mareo, debilidad o cansancio, irritabilidad y pérdida de peso. Se deben evitar alimentos que contengan una carga elevada de glucosa como jugo de fruta, así como alimentos con alto contenido de sal hasta que las soluciones de rehidratación se hayan descontinuado, para prevenir la ingestión excesiva de esto o la aparición de una diarrea osmótica.**
- **Después de abierto el sobre y diluido, consúmase antes de las 24 horas y deseche el sobrante. La mezcla no debe hervirse**

**Dosificación:**

- **Adultos:**

**La dosis recomendada es de 200 a 400 ml de solución por cada deposición diarreaica. Se recomienda continuar el tratamiento mientras dure la diarrea, y una**

vez que esta finalice o se haya conseguido la rehidratación, lo que normalmente ocurre a los 4 ó 5 días.

- Niños a partir de 1 año:

Se recomienda administrar la solución frecuentemente, en pequeñas cantidades y lentamente; entre 25-30 ml de solución cada 10 – 15 minutos. La dosis recomendada es de aproximadamente 200 ml por cada deposición diarreica.

- Pacientes de edad avanzada:

La pauta posológica recomendada es la misma que para adultos.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa.

### 3.1.2.6. AZILTEN

Expediente : 20071734  
Radicado : 2013151989  
Fecha : 19/12/2013  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 42.68 mg de Azilsartán kamedoxomil equivalente a 40 mg de azilsartán medoxomilo.

Cada comprimido contiene 85.36 mg de azilsartán kamedoxomil equivalente a 80 mg de azilsartán medoxomilo.

Forma farmacéutica: Comprimidos ranurados.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial, solo o asociado a otros fármacos antihipertensivos.

Contraindicaciones: Pacientes con anuria.

Embarazo: Absolutamente contraindicado en embarazo. Suspender tan pronto como sea posible. Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema RAA, pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo.



Advertencias: En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema RAA (en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de la arteria renal se ha informado de aumento del BUN y la creatinina sérica), hipovolémicos o hiponatremicos, el tratamiento con IECAS o BRAs se ha asociado con oliguria, azoemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y muerte. Resultados similares pueden ser anticipados en los pacientes tratados con azilsartan. En estudios con IECA en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se ha informado de aumento de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico.

No ha habido ningún trabajo clínico de uso a largo plazo de azilsartan en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, pero se puede esperar resultados similares.

Se debe monitorizar cuidadosamente la función renal y detener o suspender la administración si la insuficiencia renal se hace evidentemente progresiva

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada en adultos es de 80 mg por vía oral una vez al día. Para pacientes que son tratados con altas dosis de diuréticos se debe considerar una dosis inicial de 40 mg. Como lo refieren las guías de expertos, si la presión arterial no se controla con un solo principio activo se pueden agregar otros agentes antihipertensivos.

Se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones Especiales:

No se recomienda ningún ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia leve a severa renal, enfermedad renal terminal o insuficiencia hepática de leve a moderada.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Se han hecho estudios de azilsartán medoxomilo o azilsartán en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburide, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, azilsartán medoxomilo se puede usar junto con estos medicamentos.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidores COX-2): En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluidas las relativas a la terapia con diuréticos), o que tienen compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, con los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo azilsartán, puede producir un deterioro la función renal con posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con AINEs y azilsartan.

El efecto antihipertensivo de la combinación en dosis fijas de azilsartan puede ser reducido por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

Uso en poblaciones específicas\*:

Embarazo: Categoría D.

Lactancia: No se sabe si el azilsartán se excreta en la leche humana, pero si se sabe que el azilsartán se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas en periodo de lactancia. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio para la madre.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de azilsartan en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en Pacientes geriátricos: El Ajuste de la dosis es necesario en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave o enfermedad renal en etapa terminal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa son más propensos a presentar valores anormalmente altos de creatinina en suero.

Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de la dosis del azilsartan en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El azilsartán medoxomilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Efectos Adversos: Se evaluó su seguridad en un total de 4.814 pacientes tratados en ensayos clínicos con azilsartán medoxomilo a dosis de 20, 40 o 80 mg. Esto incluye 1.704 pacientes tratados durante al menos 6 meses, de estos, 588 fueron tratados durante al menos 1 año. En general, las reacciones adversas fueron leves, no relacionadas con la dosis e independientemente de la edad, género y raza.



Las reacciones adversas con una relación posible de causalidad con una incidencia  $\geq 0,3\%$  y mayores que el placebo, en más de 3.300 pacientes tratados con azilsartán medoxomilo en estudios controlados, se enumeran a continuación:

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas; trastornos generales: astenia, fatiga; Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares; Trastornos del sistema nervioso: mareo, mareo postural; Torácicos y mediastínicos: tos.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas del siguiente principio activo:

- Azilsartán kamedoxomil 42.68mg equivalente a azilsartán medoxomilo 40mg
- Azilsartán kamedoxomil 85.36mg equivalente a azilsartán medoxomilo 80mg

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que la molécula azilsartán medoxomilo se declaró como nueva entidad química mediante Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.8., y su protección se encuentra en estudio, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado se aclare si los estudios allegados son propios y específicos para su producto o si cuenta con autorización del titular, Takeda S.A.S., para la presentación de los mismos.

### 3.1.2.7. FURO ENTERIN

Expediente : 20071473  
Radicado : 2013150546  
Fecha : 2013/12/18  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL contiene 500 mg de furazolidona

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de giardiasis e infecciones gastrointestinales leves producidas por gérmenes sensibles a la furazolidona furo-enterin es un bactericida específico para el tracto gastrointestinal que ejerce amplio espectro de actividad contra gérmenes sensibles, así como en casos de giardiasis, tifoidea y parati-foidea.

Entre los gérmenes patógenos sensibles al medicamento se encuentran diversas especies y -cepas de *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus*, *Vibrio cholerae*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la furazolidona. Administrar con precaución en la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia he-molífica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de furazolidona puede tornar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

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

1) Se solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones contraindicaciones precauciones y advertencias para el producto de la referencia. Las allegadas por el interesado son:

Indicaciones:

Tratamiento de giardiasis e infecciones gastrointestinales leves producidas por gérmenes sensibles a la furazolidona Furo-Enterin es un bactericida específico para el tracto gastrointestinal que ejerce amplio espectro de actividad contra gérmenes sensibles, así como en casos de giardiasis, tifoidea y parati-foidea.

Entre los gérmenes patógenos sensibles al medicamento se encuentran diversas especies y -cepas de *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus*, *Vibrio cholerae*.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2014

Página 109 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia he-molífica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

**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:

**Indicaciones:** Tratamiento de giardiasis e infecciones gastrointestinales leves producidas por gérmenes sensibles a la furazolidona.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia he-molífica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

### 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.3.1. VACUNAS ESTACIONARIAS

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS

con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2015 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- Un virus del tipo A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- Un virus del tipo B/Phuket/3073/2013

Para las vacunas tetravalentes que contienen dos virus de influenza B deben contener los tres virus anteriores y:

- Un virus del tipo B/Brisbane/60/2008

### 3.1.3.2. EPTAVIS NIÑOS

Expediente : 19940071  
Radicado : 2014103710  
Fecha : 2014/08/20  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre de 1 g contiene:

*Streptococcus salivarius* subsp. thermophilus - Min 48 billones UFC, *Bifidobacteria* (breve, animalis subsp. lactis) - Min 22 billones UFC, *Lactobacillus acidophilus* - Min 460 millones UFC, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. bulgaricus - Min 70 millones UFC, *Lactobacillus paracasei* - Min 50 millones UFC, *Lactobacillus plantarum*-Min 50 millones UFC, *Streptococcus faecium* - Min 7 millones UFC

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Síndromes dismicrobicos intestinales: síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobismo intestinal por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. La ocasional y breve permanencia del producto a temperatura ambiente no perjudica de manera significativa la actividad.

Acta No. 24 de 2014

Página 111 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Reacciones adversas: No señalados, pero en caso de que surgiesen efectos indeseados asociados a la utilización del fármaco, no descritos, el paciente debe informar al médico.

Dosificación y grupo etario: Niños. Recién nacidos a 6 meses: 1 sobre al día. De 6 meses a 24 meses: 1 sobre cada 12 horas. De 2 años a 4 años: 1 sobre cada 8 horas o según prescripción médica.

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, para continuar con la renovación del Registro Sanitario 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.

**3.1.3.3. IG VENA 2.5 g / 50 mL**  
**IG VENA 1 g / 20 mL**  
**IG VENA 5 g / 100 mL**

Expediente : 19945795/19945794/19945796  
Radicado : 2014107088/ 2014107089 / 2014107087  
Fecha : 2014/08/26  
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada 1 mL contiene proteína de plasma humano que contiene no menos del 95 % de inmunoglobulinas G (IGG) 50.00 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

Acta No. 24 de 2014

Página 112 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia 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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Eliminación del set de infusión
- Inserto versión Ig Vena\_PIL\_CO\_K12\_Rev00 Agosto 2014
- Actualización proceso de producción

Nuevas Indicaciones:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia severa combinada síndrome de Wiskott Aldrich mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

-Eliminación del set de infusión: Este cambio aplica solo para los productos:

Producto : IG Vena 5g/100mL  
Registro : INVIMA 2005M-0004420  
Expediente: 19945796

Producto : IG Vena 2.5g/50mL  
Registro : INVIMA 2005M-0004422  
Expediente : 19945795

Actualmente el producto: IG Vena 1 g / 20 mL no tiene aprobado en su presentación el SET de infusión, por lo tanto no le aplica esta modificación



-Actualización proceso de producción: se eliminan textos relacionados con el Set de infusión, en los controles en proceso y descripción del material de envase y empaque

**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**
- **Eliminación del set de infusión, para los expedientes: 19945796 y 19945795**
- **Inserto versión Ig Vena\_PIL\_CO\_K12\_Rev00 Agosto 2014**
- **Actualización proceso de producción**

**Nuevas Indicaciones:**

**Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia severa combinada síndrome de Wiskott Aldrich mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos**

Por, último la Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para lo de su competencia.

**3.1.3.4. PRIVIGEN® 10% (2.5g/25mL)  
PRIVIGEN® 10% (5g/50mL)  
PRIVIGEN® 10% (10g/100mL)  
PRIVIGEN® 10% (20g/200mL)**

Expediente : 20014505 / 20014504 / 20014500 / 20014501  
Radicado : 2014109325  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: 1 mL de solución contiene: 100 mg de proteína plasmática humana con un contenido de IgG de al menos 98% (solución al 10%).

Distribución de las subclases de IgG (valores promedio): IgG1 67.8%, IgG2 28.7%, IgG3 2.3%, IgG4 1.2%.

El contenido máximo de IgA es de 0.025 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los productos de la referencia, para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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.

Adicionalmente la Sala aclara que las indicaciones para el producto corresponden a las aprobadas en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.3.3. y 3.3.4:

Indicaciones: Terapia de reemplazo en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas

Acta No. 24 de 2014

Página 115 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott Aldrich
  
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

#### Inmunomodulación:

- Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki
  - Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos,

#### Alotrasplante de médula ósea

#### 3.1.3.5. BIOGAIA®

Expediente : 20068221  
Radicado : 2013119508/2014103686  
Fecha : 2014/08/20  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

#### Composición:

Gotas: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de  $1.0 \times 10^8$  UFC

Tabletas masticables: *Lactobacillus reuteri protectis* en una concentración de  $1.0 \times 10^8$  UFC.

Forma farmacéutica: Gotas y Tabletas masticables.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de síndromes diarreicos y dispépticos por flora bacteriana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo y/o a alguno de sus excipientes.

Acta No. 24 de 2014

Página 116 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Reacciones adversas: No hay reportes a la fecha.

Dosificación y grupo etario: 5 gotas o 1 tableta masticable diaria por vía oral x 10 días.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No hay reporte de interacciones farmacológicas a la fecha.

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 requerimiento emitido en el Auto No. 2014006800, generado por concepto emitido mediante Acta No. 09 del 2014, numeral 3.1.3.9., en el sentido de allegar la documentación soporte donde se indica que en los estudios llevados a cabo, no existen reportes de reacciones adversas ni tampoco reportes de interacciones farmacológicas para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.3.9., en el sentido de especificar que para el producto de la referencia no se reportan reacciones adversas ni interacciones.

### 3.1.3.6. VERORAB®

Expediente : 34332  
Radicado : 2014104369  
Fecha : 2014/08/21  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.  
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: Cada 0.5 mL contiene virus contra la rabia (cepa wistar rabies PM/WI 38 1503-3M) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Presentaciones comerciales:

Acta No. 24 de 2014

Página 117 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Caja por un frasco vial liofilizado por una dosis + jeringa prellenada con 0,5 mL de solvente.

Caja por 5 viales liofilizados por una dosis + 5 ampollas con 0,5 mL de solvente

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

Contraindicaciones:

Preexposición: Contraindicaciones habituales de cualquier vacunación: La vacunación debe diferirse en caso de fiebre o enfermedad aguda. Hipersensibilidad conocida al principio activo, a uno de los excipientes, a la polimixina B, a la estreptomina o a la neomicina.

En todos los casos, debe valorarse la relación riesgo-beneficio. Postexposición: Debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

Precauciones: Son necesarios controles serológicos regulares. Estos controles serológicos se realizan mediante la verificación de la neutralización completa de un virus de prueba por el método RFFIT (Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente). Esta prueba debe efectuarse cada 6 meses en personas expuestas a un riesgo permanente, y cada 2 ó 3 años después de cada refuerzo en sujetos sometidos a una exposición discontinua. Si el índice de anticuerpos está por debajo de un título considerado como protector, 0,5UI/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección de refuerzo.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico de sus índices de anticuerpos entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el índice de anticuerpos está por debajo del título considerado como protector, 0,5UI/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección suplementaria.

Advertencias: Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado para hacer frente a una posible reacción anafiláctica inmediata después de la inyección de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, la estreptomina o la neomicina. No debe inyectarse en la región del

glúteo ya que se han observado los títulos de anticuerpos neutralizantes más débiles en esta región.

Reacciones adversas: Reacciones locales y benignas: dolor, eritema y edemas, prurito e induración en el lugar de la inyección.

Reacciones generales: fiebre moderada, escalofríos, malestar general, astenia, cefaleas, mareos, artralgia, mialgias, trastornos gastrointestinales (náuseas, dolores abdominales).

Excepcionalmente: reacciones anafilactoides, urticaria, erupción cutánea.

Apnea en los muy prematuros (nacidos  $\leq$  28 semanas de embarazo)

Interacciones: Los corticoides así como los otros tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Las inmunoglobulinas deben administrarse en un lugar diferente al de la vacuna (lado contralateral).

Dosificación y grupo etario: El polvo antes de la reconstitución es de color blanco uniforme.

Para reconstituir la vacuna:

- Retirar la tapa del vial de la vacuna.
- Inyectar el contenido de la jeringa prellenada en el vial de polvo.
- Agitar suavemente hasta obtener una suspensión homogénea de vacuna.

La vacuna reconstituida se presenta en forma de un líquido límpido

- Aspirar inmediatamente 0.5mL de suspensión
- Inyectar

No inyectar por vía intravascular. Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo antes de la inyección de la vacuna. No administrar por vía subcutánea.

Puesto que Verorab no contiene ningún conservante, la vacuna reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

La eliminación de los productos no utilizados o de los desechos se realizará de acuerdo con la legislación en vigor. El esquema de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y el estado de inmunidad antirrábica del sujeto.





No es necesaria ni debe realizarse una administración de inmunoglobulinas antirrábicas (IGR) en este caso, puesto que la inyección de refuerzo viene seguida de una respuesta anamnésica.

Los sujetos previamente inmunizados deben poder documentar:

- Una vacunación antirrábica completa antes o después de la exposición mediante una vacuna de cultivo celular o,
- Un título de anticuerpos antirrábicos documentado  $\geq 0,5$  UI/ml.

En caso de duda o si el refuerzo se remonta a más de 5 años o si la vacunación es incompleta, el paciente no debe considerarse como completamente inmunizado, y debe establecerse el tratamiento completo de postexposición.

Tabla 4: Recomendaciones relativas a la vacunación antirrábica postexposición según las inyecciones anteriores

Vacunación administrada en los 5 años anteriores (con una vacuna antirrábica en cultivo celular)	2 inyecciones: D0 y D3
Vacunación administrada más de 5 años antes o vacunación incompleta	5 inyecciones: días D0, D3, D7, D14 y D28, con administración de IGR si es necesario.

Sujetos no inmunizados:

Deben administrarse cinco dosis de Verorab (0,5 ml) los D0, D3, D7, D14 y D28. Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas (IGR) al mismo tiempo que la primera inyección, en caso de herida grave, (categoría III según la clasificación OMS de riesgo rábico). Pueden utilizarse inmunoglobulinas equinas y humanas con Verorab.

La posología de las IGR reconocida a nivel internacional es la siguiente:

Inmunoglobulinas humanas antirrábicas: 20 UI/kg de peso corporal.

Inmunoglobulinas equinas antirrábicas: 40 UI/kg de peso corporal.

Puesto que los IGR son capaces de inhibir parcialmente la producción activa de anticuerpos, la dosis administrada no debe superar la dosis recomendada.

La vacuna se inyectará en la zona contralateral a los lugares de administración de las IGR.

En las zonas geográficas con rabia endémica, la administración de dos inyecciones de vacuna el D0 puede justificarse, por ejemplo, cuando las lesiones son muy graves o se

encuentran cerca del sistema nervioso, en caso de inmunodeficiencia del sujeto, o cuando se produce un retraso entre la exposición y la consulta médica.

Vía de administración: Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación de renovación de Registro Sanitario
- Inserto versión
- Resumen de las características del producto 25 de noviembre de 2010
- Información para prescribir 25 de noviembre de 2010

**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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Resumen de las características del producto 25 de noviembre de 2010 y la Información para prescribir 25 de noviembre de 2010, para el producto de la referencia.

Se le recuerda al interesado que se debe allegar la información de manera legible, para facilitar el estudio por parte de la Sala.

### 3.1.3.7. APIDRA

Expediente : 20082603  
Radicado : 2014120057  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi – Aventis Deutschland GMBH

Composición:

Acta No. 24 de 2014

Página 122 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada vial de 10 mL contiene insulina glulisina equivalente a insulina 1000 IU

Cada cada cartucho de 3 mL contiene insulina glulisina equimolar equivalente a insulina 300 UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Presentaciones comerciales: Cartuchos x 3 ml y Vial x 10 ml

Indicaciones: Diabetes mellitus que requiere tratamiento con insulina.

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

Precauciones y Advertencias:

Debido a la corta duración de acción de Apidra<sup>®</sup>, los pacientes con diabetes también requieren de una terapia con una insulina de acción prolongada o con bomba de infusión de insulina para mantener un control adecuado de la glucosa.

Cualquier cambio de insulina debe ser efectuado con cautela y solamente bajo supervisión médica. Cambios en la potencia de la insulina, el fabricante, el tipo (por ej. normal, NPH, análogos), la especie (animal, humana) o el método de elaboración (rDNA versus insulina de fuente animal) puede requerir un cambio en la posología. Puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético oral concomitante.

Las necesidades de insulina pueden variar durante condiciones intercurrentes tales como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

- Hipoglucemia

El momento en que ocurre la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas utilizadas y, por lo tanto, puede cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Como con todas las insulinas, bajo ciertas condiciones, los síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden cambiar, ser menos pronunciados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si el control glucémico ha mejorado notablemente,
- Si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,

- En pacientes ancianos,
- Cuando está presente una neuropatía autónoma,
- En pacientes con un prolongado historial de diabetes,
- En pacientes a quienes se administra tratamiento concomitante con ciertos medicamentos.

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia severa (con posible pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.+

- Compromiso renal:

Los requerimientos de Apidra<sup>®</sup>, así como de todas las insulinas, pueden estar disminuidos en pacientes con compromiso renal.

- Compromiso hepático:

En pacientes con compromiso hepático, los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos debido a una capacidad reducida para la gluconeogénesis y un reducido metabolismo de insulina.

- Dispositivos para ser utilizados con cartuchos de Apidra<sup>®</sup>

Los cartuchos de Apidra<sup>®</sup> sólo deben utilizarse con los dispositivos ClikStar ó AutoPen y No deben ser utilizados con cualquier otro dispositivo reutilizable dado que la exactitud de dosificación sólo se ha establecido con los dispositivos mencionados.

- Bombas de infusión subcutánea continua:

El mal funcionamiento de las bombas de infusión de insulina o errores en la manipulación de los mismos pueden producir hiperglicemia y cetoacidosis diabética. La detección y corrección tempranas de la causa de hiperglicemia, cetosis o cetoacidosis diabética es necesaria.

Puede ser necesario el uso provisional de inyecciones subcutáneas de Apidra<sup>®</sup>, los pacientes que utilizan bombas de infusión subcutánea deben estar entrenados para la aplicación de un sistema alternativo de insulina.

Reacciones adversas: Los eventos adversos observados fueron los conocidos en esta clase farmacológica y, en consecuencia, comunes a las insulinas.

Hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede ocurrir cuando la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina.

Alergia local, ocasionalmente, se presenta en algunos pacientes enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de la inyección. Estas reacciones generalmente se resuelven en el término de unos pocos días a unas pocas semanas. En algunos casos, estas reacciones pueden estar relacionadas con otros factores además de la insulina, tales como irritantes en los productos para la limpieza de la piel o una técnica de inyección deficiente.

Reacciones alérgicas sistémicas a la insulina. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glulisina) pueden estar asociadas, por ejemplo, con una erupción cutánea (incluyendo prurito) en todo el cuerpo, dificultad para respirar, jadeos, reducción de la presión sanguínea, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada, incluyendo reacción anafiláctica, podrían poner en peligro la vida.

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir lipodistrofia en el sitio de inyección y retraso en la absorción local de la insulina. La rotación continua del sitio de inyección dentro del área de inyección puede contribuir a disminuir o prevenir estas reacciones.

Han sido reportados errores en la medicación en los cuales otra insulina, particularmente insulina de acción prolongada, ha sido accidentalmente administrada en lugar de la insulina glulisina.

Interacciones: Diversas sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste en la dosis de insulina humana.

Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se encuentran: los agentes antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), la disopiramida, los fibratos, fluoxetina, los inhibidores MAO, la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos sulfonamídicos.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se encuentran: los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos (por ej. en los anticonceptivos orales), los derivados de la fenotiacina, la somatropina, los agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, la



epinefrina, el salbutamol, la terbutalina), las hormonas tiroideas, los inhibidores de la proteasa y los medicamentos antipsicóticos atípicos (por ej. olanzapina y clozapina).

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potencializar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia que, en algunas veces, puede ser seguida por hiperglucemia.

Adicionalmente, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar reducidos o ausentes.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### General

Apidra<sup>®</sup> es un análogo de insulina humana recombinante que ha demostrado ser equipotente a la insulina humana. Una unidad de Apidra<sup>®</sup> tiene el mismo efecto hipoglucemiante que una unidad de insulina humana regular. Luego de su administración subcutánea, tiene un comienzo de acción más rápido y una menor duración de acción.

Apidra<sup>®</sup> debe ser administrada por inyección dentro de los 15 minutos anteriores o inmediatamente después de una comida.

La dosis de Apidra<sup>®</sup> debe ser individualizada y definida con base en las recomendaciones del médico de acuerdo a las necesidades del paciente.

Habitualmente, Apidra<sup>®</sup> debe ser utilizada en regímenes que incluyen una insulina de acción prolongada o un análogo de insulina basal.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda monitoreo de glucosa en sangre.

##### Poblaciones Especiales:

Uso pediátrico: Apidra<sup>®</sup> puede administrarse a niños  $\geq 6$  años de edad.

Uso geriátrico: La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos

Compromiso Hepático: En pacientes con compromiso hepático los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos.

Compromiso Renal: En pacientes con compromiso renal los requerimientos de insulina pueden estar disminuidos.

Administración:

- General

Apidra<sup>®</sup> es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra<sup>®</sup> también puede administrarse por vía intravenosa.

Apidra<sup>®</sup> debe administrarse subcutáneamente por inyección en la pared abdominal, el muslo o el deltoides o por infusión subcutánea continua en la pared abdominal.

Así como con todas insulinas, los sitios de inyección y los sitios de infusión dentro de un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Así como con todas las insulinas, la tasa de absorción y, en consecuencia, el inicio y duración de la acción, pueden ser afectadas por el sitio de inyección, el ejercicio físico y otras variables.

- Mezcla de insulinas para inyección subcutánea

Apidra<sup>®</sup> puede mezclarse con insulina humana NPH.

Si Apidra<sup>®</sup> se mezcla con insulina humana NPH, primero se debe llenar la jeringa con Apidra<sup>®</sup>. La inyección debe aplicarse inmediatamente después de realizada la mezcla. Las mezclas no deben administrarse por vía intravenosa.

- Bomba de infusión subcutánea continua

Apidra<sup>®</sup> puede ser usada para Infusión subcutánea Continua de insulina (CSII, por sus siglas en inglés) mediante sistemas adecuados de bombas para infusión de insulina. Los pacientes que usen CSII deben ser exhaustivamente instruidos sobre el uso del sistema de bomba.

El equipo de infusión y el reservorio usado con Apidra<sup>®</sup> deben ser cambiados por lo menos cada 48 horas utilizando una técnica aséptica. Estas instrucciones pueden diferir de las instrucciones generales de bombas manuales. Es importante que los pacientes cumplan con las instrucciones específicas al utilizar insulina Apidra<sup>®</sup>. El incumplimiento de las instrucciones específicas de insulina Apidra<sup>®</sup>. Puede provocar efectos adversos graves.

Al utilizar Apidra® en infusión intravenosa o en bombas no debe ser mezcladas con otros diluyentes u otro tipo de insulina.

A los pacientes a los que se les administra Apidra® por CSII deben tener un sistema de liberación alternativo de insulina en caso de un fallo del sistema de bomba.

Vía de Administración: Apidra® es para administración subcutánea por inyección o por bomba de infusión externa. Apidra® también puede administrarse por vía intravenosa.

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 continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario 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.

### 3.1.3.8. HEPARIN INJECTION BP, 5000 IU/mL, 5 mL VIAL

Expediente : 20081044  
Radicado : 2014100974  
Fecha : 2014/08/13  
Interesado : SicmaFarma S.A.S.  
Fabricante : Gland Pharma Limited

Composición: Cada vial de 5mL contiene 25000 UI de heparina sódica.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (enfermedad en la que se forman tapones o trombos en las venas que pueden obstruir el paso de la sangre): trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Tratamiento de alguna enfermedad relacionada con arterias y venas del corazón:

Acta No. 24 de 2014

Página 128 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Antes de usar este medicamento informe a su médico o farmacéutico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o si está en periodo de lactancia. Él le dará las indicaciones adecuadas.

Advertencias:

La heparina no es para uso intramuscular.

Es muy importante que informe a su médico de todas las enfermedades que ha padecido o está padeciendo, con el fin de evitar el riesgo de hemorragia, y especialmente:

- Si padece una enfermedad de hígado o de riñón, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera gastroduodenal, enfermedad vascular en el ojo, o si posee niveles elevados de potasio en la sangre o niveles bajos de plaquetas en sangre.
- Si padece diabetes o acidosis metabólica (trastorno del equilibrio ácido-base en el cuerpo).
- Si la terapia es prolongada le realizarán análisis periódicos de la sangre para determinar los niveles de plaquetas.

En caso de que ser sometido a anestesia epidural o espinal o a una punción lumbar, el médico le realizará una valoración individual cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Reacciones adversas:

Frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos de la sangre: hemorragias (en piel, mucosas, heridas, tracto intestinal, urogenital...), las cuales dependen de la dosis administrada. Asimismo, puede producirse un aumento de los niveles de ciertos parámetros sanguíneos (gamma-GT y transaminasas: AST, ALT).

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, picor) o irritación local. Se han comunicado casos de osteoporosis y caída del cabello después de tratamientos prolongados.

Trastornos de la sangre: aumento excesivo del potasio en sangre, especialmente en pacientes con diabetes, enfermedad del riñón crónica, acidosis metabólica preexistente, en pacientes tratados con fármacos ahorradores de potasio o bien que posean niveles elevados de potasio en sangre.

Raros (al menos 1 de cada 1.000 pacientes):

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones alérgicas generales graves (con náuseas, vómitos, fiebre, dificultad para respirar, hinchazón en la garganta, disminución de la tensión arterial), así como alteraciones importantes de la piel en el lugar de la inyección si se administra de forma subcutánea.

Trastornos del aparato reproductor: erección persistente del pene. Trastornos de la sangre: reducción del número de plaquetas de la sangre.

Muy raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes):

Procedimientos médicos y quirúrgicos: si la heparina se utiliza como prevención en anestesia epidural o espinal o en una punción lumbar, se han comunicado casos de hematomas espinales y epidurales, que pueden provocar diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente.

Interacciones: Anticoagulantes orales (medicamentos para hacer la sangre menos espesa), agentes que afecten la función plaquetaria, como ácido acetilsalicílico o dipiridamol, fibrinolíticos (medicamentos que disuelven una proteína relacionada con la coagulación sanguínea), antiinflamatorios no esteroideos, altas dosis de penicilina y algunas cefalosporinas (un tipo de antibióticos) (cefamandol, cefoperazona), algunos medios de contraste (medicamentos que se usan para pruebas de diagnóstico), asparaginasa (enzima que se utiliza para tratar algún tipo de cáncer de la sangre), epoprosterenol (medicamento que se utiliza en caso de hipertensión pulmonar primaria), corticoides y dextrano (sustituto del plasma), ya que estos fármacos aumentan el efecto de la heparina con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado.

Alprostadilo (medicamento con acción dilatadora sobre los vasos sanguíneos), ya que éste puede potenciar el efecto anticoagulante de la heparina e incrementar el riesgo de hemorragia, además de alterar los resultados de las pruebas analíticas que se le realicen.

Antidiabéticos orales, benzodiazepinas (medicamentos usados para el tratamiento de la ansiedad, insomnio) (clordiazepóxido, diazepam, oxazepam), o propranolol



(medicamento beta bloqueante usado principalmente en el tratamiento de la hipertensión), ya que su efecto puede verse aumentado en presencia de la heparina.

Fármacos que incrementan la concentración de potasio en la sangre.

Epoetina (medicamento para tratar la anemia severa) o nitroglicerina (relajante de los vasos sanguíneos) administrada mediante perfusión intravenosa, ya que pueden disminuir el efecto de la heparina y puede ser necesario ajustar su dosis.

Dosificación y grupo etario:

La dosis de heparina debe ser ajustada de acuerdo a la prueba de coagulación pacientes que durante el primer día del tratamiento debe ser determinada justo antes de cada inyección. Dosificación se considera adecuada cuando el tiempo de coagulación se eleva de aproximadamente 2,5 a 3 veces el valor de control.

Cuando la heparina sódica se administra por infusión intravenosa continua, la prueba de coagulación debe determinarse aproximadamente cada cuatro horas en las primeras etapas del tratamiento.

Cuando se administra de forma intermitente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o inyección profunda, es deseable determinar la prueba de coagulación antes de cada inyección.

Cuando un depresor de protrombina se administra junto con heparina sódica, las pruebas de coagulación y la actividad de protrombina debe ser determinada al inicio de la terapia. Para el efecto anticoagulante inmediato, administrar heparina sódica en la dosis terapéutica habitual.

Cuando se conozcan los resultados de la determinación inicial de la protrombina, administre la primera dosis de depresor de protrombina en la cantidad inicial habitual. A partir de entonces, realizar una prueba de coagulación y la actividad de protrombina a intervalos apropiados. Un periodo de entre cuatro y cinco horas después de la última dosis intravenosa y de 12 a 24 horas después de la última inyección subcutánea dosis de heparina sódica debe transcurrir antes de extraer la sangre, si se va a obtener un tiempo de protrombina válida. Cuando el depresor de protrombina muestra pleno efecto y la actividad de protrombina está en el rango terapéutico deseado, la Heparina Sódica puede ser interrumpida y se continúa la terapia con el depresor de protrombina.

Forma de administración	Frecuencia	Dosis recomendada
-------------------------	------------	-------------------

Acta No. 24 de 2014

Página 132 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Inyección Profunda Subcutánea	Dosis inicial	5.000 unidades por inyección IV seguidos de 10.000 - 20.000 unidades de una solución concentrada , por vía subcutánea
Un sitio diferente se debe utilizarse en cada inyección para prevenir el desarrollo de hematoma masivo.	Cada 8 horas (o) cada 12 horas	8000 - 10.000 unidades de solución concentrada 15.000 - 20.000 unidades de una solución concentrada.
Inyección intermitente, intravenosa	Dosis inicial cada 4 a 6 horas	10,000 unidades, ya sea sin diluir o en 50 - 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica 5.000 - 10.000 unidades , ya sea sin diluir o en 50 - 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica
Infusión intravenosa	Dosis inicial continua	5.000 unidades por inyección IV 20.000 - 40.000 unidades en 1000 ml de solución isotónica de cloruro sódico para perfusión / día

Aunque la dosis debe ser ajustada para cada paciente en base a pruebas de laboratorio adecuados, lo siguiente puede ser utilizado como guía para lograr el efecto anticoagulante terapéutica con heparina:

a) Mediante inyección profunda subcutánea, o si es necesario, intramuscular: Después de una inyección inicial IV, inyectar 10.000 a 20.000 unidades de un concentrado Heparina Sódica solución subcutáneamente seguido de 8.000 a 10.000 unidades por vía subcutánea cada 8 horas o entre 15.000 y 20.000 unidades cada 12 horas.

b) por infusión intravenosa intermitente: 10.000 unidades inicialmente, a continuación, 5,000 a 10,000 unidad de cada cuatro a seis horas. Estas cantidades se pueden administrar ya sea puro o diluido con 50 a 100 ml de inyección de cloruro de sodio isotónica.

c) Por la infusión intravenosa continua: Añadir 20.000 a 40.000 unidades de heparina sódica a 1,000 ml de la solución para perfusión. Para la mayoría de pacientes, la tasa de

Acta No. 24 de 2014

Página 133 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

flujo debe ser ajustado para entregar aproximadamente 20000 a 40,000 unidades en 24 horas.

#### Uso pediátrico:

Siga las recomendaciones de los textos de referencia pediátricos apropiados. En general, la siguiente pauta de dosificación puede ser utilizada como una guía.

Dosis inicial: 50 unidades / kg (I.V., goteo).

Dosis de mantenimiento: 100 unidades / kg (IV, goteo) cada cuatro horas o 20.000 unidades/M2/24 horas seguidas.

#### Cirugía del corazón y de los vasos sanguíneos:

Los pacientes sometidos a la perfusión corporal total para la cirugía a corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal.

Con frecuencia, una dosis de 300 unidades de heparina sódica por kilogramo de peso corporal se utiliza para los procedimientos que se estima durará menos de 60 minutos, o 400 unidades / kilogramo para las estimadas para durar más de 60 minutos.

#### Bajas dosis de profilaxis de tromboembolismo postoperatorio:

Una serie de ensayos clínicos controlados han demostrado que las dosis bajas de la profilaxis con heparina, dada justo antes y después de la cirugía, se reducirá la incidencia de post-operatorio trombosis venosa profunda en las piernas, según lo medido por la técnica 1-125 fibrinógeno y venografía, y de la embolia pulmonar clínica. La dosis más utilizada ha sido de 5.000 unidades de 2 horas antes de la cirugía y 5.000 unidades cada 8 a 12 horas después de 7 días o hasta que el paciente es totalmente ambulatorio, lo que sea mayor. La heparina se administra por inyección profunda, subcutánea en el brazo o en el abdomen con una aguja fina (25 y 26) para reducir al mínimo el trauma del tejido. Se recomienda una solución concentrada de heparina de sodio.

Tales profilaxis deben reservarse para los pacientes mayores de 40 sometidos a cirugía mayor.

Los pacientes con trastornos de la coagulación, los que tienen la neurocirugía , la anestesia espinal , cirugía ocular , o de las operaciones potencialmente sanguíneas  
Acta No. 24 de 2014 Página 134 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

deben ser excluidos , así como los pacientes que reciben anticoagulantes orales o plaquetas fármacos activos. El valor de este tipo de profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido. La posibilidad de aumento de hemorragias durante la cirugía o después de la operación hay que tener en cuenta. Si se produce tal hemorragia, la interrupción de la heparina y la neutralización con protamina Sulfato es aconsejable. Si la evidencia clínica de tromboembolismo se desarrolla a pesar de la profilaxis de dosis baja, dosis terapéuticas completas de anticoagulantes deberían recibir menos que esté contraindicado. Todos los pacientes deben ser examinados antes de la heparinización para descartar trastornos de la coagulación y la supervisión deben realizarse con pruebas de coagulación adecuados justo antes de la cirugía. Los valores de coagulación de la prueba deben ser normales o sólo ligeramente elevados. Generalmente, no hay necesidad de un seguimiento diario de los efectos de las dosis bajas de heparina en pacientes con parámetros de coagulación normales.

Uso en Diálisis Extracorpórea: Siga las instrucciones de funcionamiento del fabricante del equipo con cuidado.

Transfusión de sangre:

Adicional de 400 a 600 unidades USP por cada 100 ml de sangre completa. Por lo general, se añaden 7.500 unidades USP de heparina de sodio a 100 ml de Inyección de Cloruro de Sodio estéril (o 75.000 unidades USP por 1000 mL de Inyección de Cloruro de Sodio estéril) y se mezclan, y a partir de esta solución estéril, de 6 a 8 mL se añaden por 100 mL de sangre entera.

Muestras de laboratorio:

La adición de 70 a 150 unidades de heparina sódica por 10 a 20 mL de muestra de sangre entera se emplea por lo general para evitar la coagulación de la muestra. Los recuentos de leucocitos se deben realizar en la sangre heparinizada dentro de las dos horas posteriores a la adición de heparina.

La sangre heparinizada no debe utilizarse para isoaglutinina, complemento, ensayos de fragilidad de eritrocitos o conteo de plaquetas

Vía de administración: Intravenosa o subcutanea

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 versión 1

**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 fisicoquímica y biológica completa del producto de la referencia y toda información sobre su proceso de fabricación.

### 3.1.3.9. HUNTERASE®

Expediente : 20082689  
Radicado : 2014121310  
Fecha : 2014/09/22  
Interesado : Cytobioteck S.A.S.  
Fabricante : Green Cross Corp

Composición: Cada vial de 3 mL contiene 6 mg de idursulfasa- $\beta$

Forma farmacéutica: Concentrado para solución por infusión

Indicaciones: Hunterase® (Idursulfasa- $\beta$ ) está indicado para pacientes con síndrome de Hunter (Muco-polisacaridosis II, MPS II) como una terapia de reemplazo enzimático.

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

Precauciones y Advertencias:

Precauciones generales:

Reacciones anafilácticas potencialmente mortales se han observado en algunos pacientes durante las infusiones de un medicamento similar a Hunterase®. Las reacciones han incluido de dificultad respiratoria, hipoxia, hipotensión, convulsiones y/o angioedema. Debido a las posibles reacciones a la perfusión graves, apoyo médico adecuado debe estar disponible cuando se administra Hunterase®.

Acta No. 24 de 2014

Página 136 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cuando ocurren reacciones a la perfusión graves, las infusiones posteriores deben gestionarse mediante el uso de antihistamínicos y / o corticosteroides antes o durante las infusiones, una menor tasa de administración de Hunterase<sup>®</sup> y/o la interrupción temprana de la infusión Hunterase<sup>®</sup> si los síntomas graves ocurren.

Los pacientes con función respiratoria comprometida o enfermedad respiratoria aguda pueden tener un mayor Riesgo de complicaciones potencialmente mortales de reacciones a la infusión.

Administrar con precaución:

- En pacientes con graves reacciones recurrentes relacionados con la inyección después de la infusión de Hunterase<sup>®</sup>.
- En pacientes con antecedentes de anafilaxia a los ingredientes de Hunterase<sup>®</sup>.
- En pacientes con historia de shock para ingredientes de Hunterase<sup>®</sup>.

Poblaciones especiales:

- Embarazo: Estudios reproductivos en animales hembra preñadas no se han conducido con Hunterase<sup>®</sup>. No se conoce si Hunterase<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la función reproductiva en mujeres.
- Lactancia: Se desconoce si Hunterase<sup>®</sup> se excreta en la leche materna.
- Uso pediátrico: Los pacientes que participaron en los estudios clínicos tenían edades entre 6 años y 35. Niños, adolescentes y adultos responden similarmente al tratamiento con Hunterase<sup>®</sup>. La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 6 años de edad.

Condiciones de almacenamiento: Hunterase<sup>®</sup> requiere mantenerse bajo refrigeración entre 2°C a 8°C y protegerse de la luz sin congelarse y sin agitar. No usar Hunterase<sup>®</sup> luego de la fecha de expiración del vial. Este producto no contiene preservativos. La solución diluida debe ser usada inmediatamente. Si el uso inmediato no es posible, la solución diluida debe ser almacenada entre 2°C a 8°C hasta por 48 horas, o debe ser administrada dentro de las 8 horas siguientes si se mantiene a temperatura ambiente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas a Hunterase<sup>®</sup> fueron urticaria, erupciones y prurito. Todas las reacciones adversas fueron menores y minimizadas ajustando la velocidad de infusión y usando los tratamientos correctos del medicamento.

Acta No. 24 de 2014

Página 137 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales para establecer la interacción de Hunterase® con otros medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: El régimen de dosis recomendado de Hunterase® es de 0.5 mg/Kg de peso corporal administrado cada semana en una infusión endovenosa. Hunterase® es una solución concentrada para infusión endovenosa y debe ser diluida en 100mL de Cloruro de sodio al 0,9%. Cada vial de Hunterase® contiene una solución de 2.0mg/mL de la proteína Idursulfase-β en un volumen extraíble de 3.0 mL y es para uso único. El uso de un set de infusión equipado con un micrómetro de 0.2 (µm) es recomendado.

El volumen total de la infusión es administrado durante un periodo de 1 a 3 horas. Los pacientes podrían requerir una infusión más larga debido a reacciones a la infusión; sin embargo, el tiempo de infusión no debe exceder las 8 horas. La velocidad inicial de infusión debe ser de 8mL/h los primeros 15 minutos. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad puede ser incrementada 8mL/h en intervalos de 15 minutos para así poder administrar el volumen completo dentro del periodo de tiempo deseado. Sin embargo, bajo ninguna circunstancia la velocidad de infusión debe exceder los 100 mL/h.

La velocidad de infusión podría ser ralentizada o temporalmente suspendida, o la administración podría ser suspendida, basado en juicio clínico, si reacciones a la infusión ocurrieran. Hunterase® no debe ser infundido con otros productos en el tubo de infusión.

Vía de Administración: Endovenosa

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 fisicoquímica y biológica completa del producto de la referencia y toda información sobre su proceso de fabricación.

**3.1.3.10. IG VENA<sup>®</sup> 1 g / 20 mL  
IG VENA<sup>®</sup> 2.5 g / 50 mL  
IG VENA<sup>®</sup> 5 g / 100 mL**

Expediente : 19945794 / 19945795 / 19945796  
Radicado : 2014020667/2014107076  
Fecha : 2014/08/26  
Interesado : Kedrion S.p.A.  
Fabricante : Kedrion S.p.A., Human Bioplazma, Falorni S.r.l

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2014006957 generado por concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.3.2., en el sentido de eliminar lo relacionado con la indicación **Miastenia Gravis** para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia, quedando así:

**Indicaciones:** Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

**Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas inmunodeficiencia variable común Inmunodeficiencia severa combinada Síndrome de Wiskott Aldrich mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes.**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a algunos de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

**Precauciones:**

**Algunas reacciones adversas al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Se debe respetar rigurosamente la velocidad de infusión recomendada. Los pacientes se deben controlar y observar exhaustivamente para detectar cualquier sintoma durante el periodo de infusión.**

Acta No. 24 de 2014

Página 139 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Algunas reacciones adversas se pueden producir con mayor frecuencia:**

- En caso de una velocidad de infusión alta
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o en casos poco frecuentes en que se cambia el producto que contiene inmunoglobulina humana normal o en que ha transcurrido un periodo prolongado desde la infusión anterior.

**Las reacciones de hipersensibilidad real son poco frecuentes. Se pueden producir en casos excepcionales de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA.**

**En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar un descenso de la tensión arterial junto con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado anteriormente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.**

**Las posibles complicaciones se suelen evitar al asegurarse de lo siguiente:**

- Los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando el producto lentamente la primera vez (velocidad de administración de 0,46 - 0,92 mL/Kg/h).
- Los pacientes se controlan exhaustivamente para detectar cualquier sintoma durante el periodo de infusión. En concreto, los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, los pacientes que cambian a otro producto con IVIg o bien después de un periodo prolongado tras la infusión anterior se deben controlar durante la primera infusión y durante una hora después de dicha primera infusión para detectar posibles reacciones adversas. El resto de los pacientes deben ser observados durante un periodo mínimo de 20 minutos tras la administración.

**Se han descrito casos de insuficiencia renal grave en pacientes tratados con IVIg. En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, obesidad, administración concomitante de especialidades farmacéuticas nefrotóxicas o edad superior a 65 años.**

**En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:**

Acta No. 24 de 2014

Página 140 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de IVIg
- Control de la diuresis
- Control de los niveles de creatinina sérica
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de ASA

En caso de insuficiencia renal, se debe contemplar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con IVIg. Aunque en estos informes la disfunción renal e insuficiencia renal grave se han relacionado con el uso de diversos productos con IVIg, los productos que contienen sacarosa como estabilizador representan una parte desproporcionada del número total. En los pacientes de riesgo, se debe contemplar el uso de productos con IVIg que no contienen sacarosa. Además, el producto se debe administrar a la concentración mínima y a la velocidad de infusión adecuada.

**Advertencias:**

En caso de producirse una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpir la infusión.

El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad del efecto secundario.

En caso de choque, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicha situación.

Si se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humanos, no se pueden descartar totalmente las enfermedades provocadas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto incluye los patógenos desconocidos.

No obstante, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce mediante:

- La selección de donantes mediante una anamnesis y el cribado de las donaciones y mezclas de plasmas para la detección de HbsAg, anticuerpos de VIH y VHC
- El análisis de las mezclas de plasmas para determinar la presencia de material genómico del VHC.
- El proceso de producción incluye fases para la inactivación y eliminación de virus.

Los procedimientos de inactivación y eliminación han demostrado ser eficaces para PPV, VIH y BVDV, PRV y reovirus de tipo 3, reconocidos como virus modelo para VHC, VHB y VHA.

En beneficio de los pacientes, se recomienda registrar, siempre que sea posible, el nombre y número de lote del producto cada vez que se administre Ig VENA.

#### Embarazo y lactancia:

Dado que la seguridad del uso de este principio activo durante el embarazo no se ha establecido en estudios clínicos controlados, se administrará con precaución a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Dada la experiencia clínica con inmunoglobulinas, no se prevé ningún efecto perjudicial durante el embarazo o para el feto y el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Sobredosis:

La sobredosis puede provocar hipervolemia e hiperviscosidad, sobre todo en pacientes de riesgo, entre los que se incluyen los pacientes ancianos o los pacientes con insuficiencia renal.

#### Mantener fuera del alcance de los niños

#### Reacciones adversas:

En determinadas ocasiones se pueden producir reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, tensión arterial baja y dolor moderado de la parte inferior de la espalda.

En algunos casos muy poco frecuentes, la inmunoglobulina humana normal puede provocar un descenso súbito de la tensión arterial y, en

determinados casos aislados, choque anafiláctico, incluso si el paciente no ha demostrado hipersensibilidad con la administración anterior.

Se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica reversible o hemólisis y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas transitorias con la administración de inmunoglobulina humana normal.

Se ha descrito además un aumento del nivel de creatinina sérica e insuficiencia renal grave.

Se han descrito eventos tromboticos en ancianos. en pacientes con signos de isquemia cerebral o cardiaca y en pacientes obesos y con hipovolemia grave.

### Dosificación y grupo etario:

Ig Vena<sup>®</sup> es para niños y adultos:

### Posología:

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.



- **Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes:**

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

- **Purpura trombocitopenica idiopatica:**  
Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- **Síndrome de Guillain Barre:**

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

- **Enfermedad de Kawasaki:**

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- **Alotrasplante de médula ósea:**

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante.

Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.

En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4 -0,8 g/kg - A partir de entonces: 0,2 -0,8 g/kg	Cada 2 – 4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4 – 6 g/l
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria	0,2 -0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4 – 6 g/l
Niños con SIDA	0,2 -0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas
Inmunomodulación:		
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8 – 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	El día 1, con posibilidad de repetición después de 3 días Durante 2 -5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	Durante 3 -7 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis durante 2 - 5 días junto con ácido acetilsalicílico En una dosis junto con ácido acetilsalicílico
Alotrasplante de médula ósea:		
- Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso	0,5 g/kg	Cada semana desde el día -7 hasta 3 meses después del trasplante
- Ausencia persistente de producción de anticuerpos	0,5 g/kg	Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos

**Vía de administración: Infusión intravenosa**

**Forma de administración:**

**El producto se debe calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente o corporal antes de su administración.**

**Ig VENA se debe administrar mediante infusión por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,46 – 0,92 ml/Kg/h (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si el medicamento es bien tolerado, la velocidad de administración se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/Kg/h (40 gotas/minuto) durante el resto de la infusión.**

**La solución se debe examinar visualmente para detectar la posible presencia de partículas o decoloración antes de la administración.**

**No utilice soluciones turbias o con residuos.**

## Interacciones:

### Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un periodo mínimo de 6 semanas y máximo de 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados (por ejemplo, sarampión, rubéola, paperas y varicela). Tras la administración de este producto debe transcurrir un periodo de 3 meses antes de aplicar las vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este problema se puede prolongar durante un año. Por lo tanto, es necesario comprobar el estado de los anticuerpos de aquellos pacientes que reciban una vacuna contra el sarampión.

### Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los distintos anticuerpos transmitidos de forma pasiva a la sangre de los pacientes puede dar como resultado falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos antieritrocíticos, (por ejemplo, A, B y D) puede interferir con determinadas pruebas serológicas para la detección de aloanticuerpos antieritrocíticos (por ejemplo, prueba de Coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina

### Incompatibilidades

La inmunoglobulina humana normal para uso intravenoso no se puede mezclar con otras especialidades farmacéuticas.

#### 3.1.3.11. RECORMON SOLUCIÓN INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 19948946  
Radicado : 2014107637  
Fecha : 2014/08/27  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada jeringa precargada por 0,6 mL contiene eritropoyetina recombinante humana 30000 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis.
- Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis
- Prevención de la anemia en prematuros con un peso de 750 – 1500 g al nacer y una edad gestacional inferior a 34 semanas.
- Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores, sometidos a quimioterapia con platino susceptible de inducir anemia (cisplatino: 75 mg/m<sup>2</sup>/ciclo; carboplatino; 350 mg/m<sup>2</sup>/ciclo).
- Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica, que tienen deficiencia relativa de eritropoyetina y están recibiendo terapia antitumoral. La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia.
- Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga en los programas de autotransfusión.

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipertensión difícil de controlar o con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. En la indicación “Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga”, no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o que corran el riesgo de trombosis venos profunda, por ejemplo los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Precauciones y Advertencias:

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilcetonuria.

Acta No. 24 de 2014

Página 147 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

*Ausencia de efecto.* Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub> y hemólisis. Si se han descartado todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una AEP, debe suspenderse el tratamiento con epoetina y debe pasarse a otro AEE.

Se ha descrito anemia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon.

Efectos sobre el crecimiento tumoral:

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral.

En pacientes con IRC y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o un

agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En especial al inicio del tratamiento, se recomienda vigilar regularmente la tensión arterial, incluidas las determinaciones entre las sesiones de diálisis en los pacientes con anemia renal. Entre los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos. Debe prestarse especial atención a las cefaleas lacerantes súbitas de tipo migrañoso como posible señal de alarma al respecto.

Una fuerte sobrecarga de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede menoscabar la eficacia de Recormon.

En los pacientes con IRC, a menudo es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis mientras dura el tratamiento con Recormon como consecuencia del aumento de la Hb. Puede producirse una oclusión del sistema de diálisis si la heparinización no es óptima. En los pacientes con IRC con riesgo de trombosis de la fistula debe considerarse la revisión temprana de ésta y la profilaxis, por ejemplo con la administración de ácido acetilsalicílico.

En los pacientes con IRC puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis en el recuento plaquetario, dentro de los límites normales, durante el tratamiento con Recormon, en especial tras la administración intravenosa. Esta elevación revierte en el curso del tratamiento. Se recomienda una vigilancia regular del recuento plaquetario durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga puede producirse un aumento del recuento plaquetario, generalmente dentro de los límites normales. Por consiguiente, se recomienda determinar el recuento plaquetario al menos una vez por semana en tales pacientes. Si se produce una elevación de las plaquetas de más de  $150 \times 10^9/L$  o si se alcanza un recuento plaquetario superior a los límites normales, debe interrumpirse el tratamiento con Recormon.

Cuando se utilice Recormon en un programa de predonación de sangre autóloga, se tendrán en cuenta las directrices oficiales sobre donaciones sanguíneas, particularmente las siguientes:

- Sólo deben donar sangre los pacientes con un hematócrito  $\geq 33\%$  (hemoglobina  $\geq 11$  g/dL [6.83 mmol/L]);
- Debe procederse con especial cautela si el paciente pesa menos de 50 kg;



- El volumen de sangre de una extracción no debe superar el 12% del volumen sanguíneo estimado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere de especial importancia evitar transfusiones de sangre homóloga, una vez evaluada la relación riesgos/beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes tratados por una anemia de la prematuridad, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas.

Reacciones adversas:

- Pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica:

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia del 1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento con Recormon, son los episodios hipertensivos consistentes en hipertensión o crisis hipertensivas con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores –como alteraciones del habla o deterioro de la marcha– e incluso crisis tonicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la fístula arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la fístula (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina al mismo tiempo que un aumento de la Hb. También se han descrito casos aislados de aumentos transitorios de potasio y fosfatos en suero.

- Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática. Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han mostrado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

- Pacientes que siguen un programa de predonación de sangre autóloga  
En pacientes que seguían un programa de predonación de sangre autóloga se ha descrito una frecuencia ligeramente superior de episodios tromboembólicos, pero no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.  
Puede producirse una ferropenia transitoria.

- Recién nacidos prematuros  
La reducción de los valores séricos de ferritina es muy frecuente (> 10%).  
Experiencia tras la comercialización:

Se han descrito casos aislados de aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos neutralizantes antiertropoyetina asociados al tratamiento con Recormon.  
Con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP) por anticuerpos antiertropoyetina, la información sobre seguridad obtenida en la farmacovigilancia tras la comercialización refleja el perfil de acontecimientos adversos esperado en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de la epoetina beta.

Interacciones: La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos

Dosificación y grupo etario:

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:  
La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los

pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

La dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg/semana por ninguna de ambas vías de administración.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se lo puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es  $\leq 11$  g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal el doble de alta. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe proseguirse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga:

La solución reconstituida se administra por vía intravenosa, a lo largo de unos 2 minutos, o por vía subcutánea.

Recormon se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. Cuando el hematócrito del paciente permita la donación de sangre, es decir, cuando sea  $\geq 33$  %, se administrará Recormon al final de la donación.

En ningún momento del tratamiento debe sobrepasarse un hematócrito del 48 %.

La dosis ha de determinarla el equipo quirúrgico en cada paciente, individualmente, a partir del volumen requerido de sangre predonada y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. El volumen necesario de sangre predonada dependerá de la pérdida prevista de sangre, del uso de medios para conservarla y del estado físico del paciente. Este volumen debería ser el que se prevea que será suficiente para evitar transfusiones de sangre homóloga.

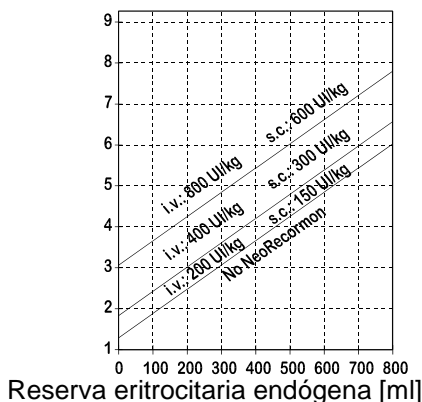
La cantidad requerida de sangre predonada se expresa en unidades, equivaliendo una unidad del nomograma a 180 ml de eritrocitos.

2. La capacidad de donar sangre depende fundamentalmente del volumen sanguíneo del paciente y del hematócrito basal. Una y otra variables determinan la reserva eritrocitaria endógena, la cual puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

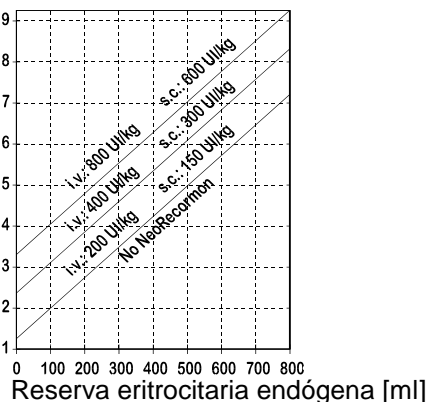
- Reserva eritrocitaria endógena = volumen sanguíneo (ml) x (hematócrito - 33) ÷ 100
- Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
- Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml) (peso corporal ≥ 45 kg)

La indicación para un tratamiento con Recormon y, en su caso, la dosis única deben determinarse en función del volumen requerido de sangre predonada y la reserva endógena de eritrocitos, según los gráficos siguientes:

Paciente femenina  
Volumen necesario de sangre predonada [unidades]



Paciente masculino  
Volumen necesario de sangre predonada [unidades]



La dosis así determinada se administra dos veces por semana, durante 4 semanas. La dosis máxima no debe exceder de 1.600 UI/kg/semana por vía intravenosa o de 1200 UI/kg/semana por vía subcutánea.

Prevención de la anemia de la prematuridad:

Para esta indicación, solamente puede utilizarse la solución inyectable en jeringas precargadas.

La solución se administra por vía subcutánea en una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso por semana. El tratamiento con Recormon debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente en los tres primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros que hayan recibido una transfusión antes de iniciar el tratamiento con Recormon no es probable que el efecto favorable sea tan alto como el observado en los recién nacidos que no han recibido ninguna transfusión. La duración del tratamiento debe ser de 6 semanas.

Vía de administración: Subcutánea (S.C.) e intravenosa I.V.

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.

**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.

### 3.1.3.12. EMOCLOT 1000 U.I.

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

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Acta No. 24 de 2014

Página 155 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución durante el embarazo.

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

1. Fabricantes de la pasta de crio
  - a) Kedrion S.P.A, Bolognana, Gallicano, Lucca
  - b) Talecris Biotherapeutics Inc., Clayton, USA
  - c) CAF- CAF-DCF scrl, Belgium
  - d) Human BioPlazma, Hungary

2. Cambio en el nombre del fabricante aprobado de pasta de crio  
A: Grifols Therapeutics Inc.

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

### 3.1.3.13. AFLURIA JUNIOR 0.25 mL

Expediente : 20005194  
Radicado : 2014038184  
Fecha : 02/04/2014  
Interesado : Biotoscana

Composición: Cada jeringa prellenada contiene:

A(H1N1): AN A/California /7/2009 (H1N1)-Like Strain HA 7,5 µg  
A (H3N2): AN A/Perth/16/2009 (H3N2) - Like Strain HA 7,5 µg  
B: A B/Brisbane/60/2008 - Like Strain HA 7,5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Acta No. 24 de 2014

Página 156 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Prevención de la influenza causada por virus de influenza tipos A y B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los huevos, a las proteínas del pollo o a cualquier constituyente o residuo de trazas de esta vacuna. Se debe posponer la inmunización en personas que hayan tenido enfermedades febriles o infección aguda.

El grupo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Actualización de la metodología de análisis de ovalbúmina en cuanto a:
  - Introducción de un protocolo estándar para establecer y cuantificar el estándar de referencia ovalbúmina.
  - Nuevo estándar de referencia interno OVA009
2. La especificación de ovalbúmina en producto terminado a granel < 2µg/mL.

**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. AGRIPPAL

Expediente : 7038  
Radicado : 2014073721  
Fecha : 18/06/2014  
Interesado : Novartis Vaccines And Diagnostics S.R.L

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (Cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181).  
15,0 µg

A/Texas/50/2012 (H3N2) (Cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223). 15,0 µg

B/Massachusetts/2/2012 (Cepa análoga: B/ B/Massachusetts/2/2012 Cepa natural).  
15,0 µg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Acta No. 24 de 2014

Página 157 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

1. Actualización en el proceso de fabricación del principio activo: pool de cepas monovalentes.

2. Exclusion de novartisVaccines and diagnostics con domicilio en Siena, como sitio alterno para la manufactura del principio activo: semillas maestras y 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.

### 3.1.3.15. BETAFACT ® 500 UI/ 10 mL

Expediente : 20027584

Radicado : 2014109035

Fecha : 2014/08/29

Interesado : LFB Biomedicaments

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

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

Acta No. 24 de 2014

Página 158 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera recomienda aprobar la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que las modificaciones fueron validadas adecuadamente.

### 3.1.3.16. WILFACTIN® 1000 IU/ 10mL

Expediente : 20020364  
Radicado : 2014109042  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene factor humano Von Willebrand roc. 1000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: 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.

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

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

1. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia. Para lo cual el interesado adjunta la siguiente documentación:

-Origen del plasma Francia: \*AR-13C018/2.0-Modules 1 & 2 Volume 1; Module 3, Volume 2 & 3 \*AR-13C045/2.0-Módulo 1 Volume 1; Module 3 Volume 2

**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.

### 3.1.3.17. WILFACTIN® 1000 IU/ 10 mL

Expediente : 20020364  
Radicado : 2014102972  
Fecha : 2014/08/19  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene Factor Humano con Willebrand roc 1000 U.I

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: 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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus 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 sobre el producto biológico lo siguiente:

- Actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen Francia
- Actualización de la monografía empleada para el control de la materia prima Hidróxido de aluminio de acuerdo a la monografía 1664 de la Farmacopea Europea vigente

Origen del plasma: Francia

- AR-12F012-2.0 – Modules 1&2 Volume 1; Module 3, Volume 2&3.
- AR-12F045-2.0 – Modules 1 Volume 1
- AR-13C003-2.0 – Modules 1 Volume 1

Acta No. 24 de 2014

Página 160 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Monografía de Hidroxido de Aluminio:

- AR-13C037-2.0 – Modules 1 & 3 Volume 1
- AR-14E078 – Modules 3 Volume 1,  
allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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.

### 3.1.3.18. FACTANE® 500 U.I

Expediente : 20022583  
Radicado : 2014105137  
Fecha : 2014/09/12  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene factor VIII de coagulación humano 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A), en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII.

El tratamiento puede ser seguido por los pacientes que desarrollan una -Inhibición al factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a una tasa inferior de 5 unidades de bethesda (UB) si la respuesta clínica persiste con un aumento de tasa del factor VIII circulante.

El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento del Inhibidor por inducción de tolerancia inmune.

El factane no contiene el factor willebrand en cantidad.

Contraindicaciones: El factane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los constituyentes de la preparación.



El factane no contiene el factor willebrand en cantidad suficiente para ser utilizado solo en la enfermedad de willebrand.

Embarazo y lactancia: la hemofilia a es una enfermedad que afecta casi exclusivamente al sexo masculino, por lo que la inocuidad de los concentrados de factor VIII, en mujeres embarazadas no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

El experimento en animales no es suficiente para establecer la seguridad respecto a la reproducción, al desarrollo del embarazo o desarrollo del embrión o del feto y del desarrollo post-natal.

Por consiguiente el factor VIII de coagulación humana no será prescrito sino en caso de necesidad absoluta durante el embarazo y la lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la modificación del producto Factane 500 UI, consistente en la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen en Francia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación del producto Factane 500 UI, consistente en la actualización de los datos de fraccionamiento del plasma con origen en Francia, para el producto de la referencia por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del mismo.

### 3.1.3.19. TEGELINE® 50 mg/mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20034901  
Radicado : 2014108822  
Fecha : 2014/09/24  
Interesado : Laboratorio Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene inmunoglobulina humana normal 2,5 g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de Guillain Barré. Enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

El grupo Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la aprobación de la modificación al Registro Sanitario para el producto de la referencia, consistente en la actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen en Francia. Se solicita el estudio de la modificación ante la Sala Especializada; toda vez que se trata de un cambio mayor que podría incidir negativamente sobre la identidad, fortaleza / potencia, calidad y pureza, características determinantes sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Es importante mencionar que se ha generado una alerta en la agencia Francesa de Medicamentos por la existencia de la posibilidad de contagio de un lote de producto, por causa de un paciente al cual le fue detectada la enfermedad de Creutzfeldt - Jacob.

**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.

### 3.1.3.20. TEGELINE® 5 g/100 mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20056093  
Radicado : 2014109026  
Fecha : 2014/09/18

Acta No. 24 de 2014

Página 163 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición: Cada vial por 100 mL contiene inmunoglobulina humana normal 5 g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.

Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de Wiskott - Aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-IGA; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

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 actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia -AR/13F027/2.0: Módulos 1 & 2, Volumen 1; Modulo 3, Volumen 2 & 3.

**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.

### 3.1.3.21. CLAIRYG® 10 g / 200 mL

Expediente : 20055681  
Radicado : 2014110256  
Fecha : 2014/09/01

Acta No. 24 de 2014

Página 164 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : LFB Biomedicaments

Composición: Cada vial contiene inmunoglobulina humana normal 10 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia. Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada severa. Síndrome de wiskott aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - transplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

1. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia
2. Actualización de los datos de seguridad de agentes adventicios (agentes virales)
3. Actualización del proceso de producción

**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.

### 3.1.3.22. CLAIRYG® 2.5 g / 50 mL, SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20054178  
Radicado : 2014110246  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Acta No. 24 de 2014

Página 165 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial por 50 mL contiene inmunoglobina humana normal para administración IV 2,5g

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki. - transplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada.

1. Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma con origen Francia
2. Actualización de los datos de seguridad de agentes adventicios (agentes virales)
3. Actualización del proceso de producción

**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.

### 3.1.3.23. CLAIRYG<sup>®</sup> 5g/100 mL

Expediente : 20040252

Acta No. 24 de 2014

Página 166 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014110266  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 mL contiene inmunoglobulina humana 5 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencia combinada severa síndrome de Wiskott Aldrich.

Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH. - inmunomodulación: púrpura idiopática trombocitopénica (ITP) en niños o adultos con alto riesgo de sangrado o antes de una cirugía para corregir el recuento plaquetario. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de Kawasaki. - trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación. Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IGA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA.

Precauciones y advertencias: algunos eventos adversos serios pueden estar relacionados al flujo de aplicación de la infusión. Los pacientes deben ser monitoreados durante el periodo de administración de la infusión para así detectar cualquier signo de intolerancia.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada. Teniendo en cuenta que son cambios mayores respecto al proceso de obtención del plasma, origen del plasma y datos de seguridad que tienen el potencial de incidir sobre la seguridad viral, la identidad, potencia, y pureza, características determinantes sobre la calidad, y eficacia del producto.

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



### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. ANALPER® PLUS

Expediente : 20082269  
Radicado : 2014115644  
Fecha : 2014/09/11  
Interesado : Laboratorios la Santé S.A  
Fabricante : Laboratorios la Santé S.A

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + hioscina butilbromuro 20 mg + cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Analgésico/Antiespasmódico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos. Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, úlcera péptica activa, insuficiencia renal y hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia

Precauciones y advertencias: No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros medicamentos.

- No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas.
- No emplear en menores de 12 años.
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas o hipertensión arterial.
- Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.

Reacciones adversas:

Para el acetaminofén:

- Dermatológicos: rash cutáneo.

Acta No. 24 de 2014

Página 168 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- Puede incrementar los niveles séricos del alcohol, anticolinérgicos, buprenorfina, depresores del S.N.C.

Para la cafeína:

- Puede incrementar los efectos de los simpaticomiméticos, el formoterol y el indacaterol.

Los niveles séricos de la cafeína pueden incrementarse con atomoxetina, linezolid, norfloxacin

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: 1 tableta vía oral cada 8 horas, según la severidad del dolor

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

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + hioscina butilbromuro 20 mg + cafeína 65 mg

**Forma farmacéutica:** Tabletas Recubiertas

**Indicaciones:** Analgésico/Antiespasmódico

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos. Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis, úlcera péptica activa, insuficiencia renal y hepática. Adminístrese con precaución en pacientes con taquicardia. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert

**Precauciones y advertencias:** No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros medicamentos.

- **No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas.**
- **No emplear en menores de 12 años.**
- **Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas o hipertensión arterial.**
- **Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.**

**Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.**

**Reacciones adversas:**

**Para el acetaminofén:**

- **Dermatológicos: rash cutáneo.**
- **Hematológicos: anemia, discrasias sanguíneas.**
- **Hepáticos: incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.**
- **Renales: aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.**

**Para la hioscina:**

- **Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, enrojecimiento facial.**
- **Sistema Nervioso Central: agitación, confusión, mareo, fatiga, irritabilidad, cefalea, sedación.**
- **Gastrointestinales: sed, constipación o diarrea, boca seca, náusea o vómito.**
- **Genitourinario: retención de orina, disuria.**
- **Oculares: visión borrosa, trastornos de acomodación, fotofobia, aumento de la presión intraocular, dilatación pupilar.**
- **Respiratorios. Sequedad mucosa nasal, disnea.**
- **Alérgicos: anafilaxia, angioedema, hipersensibilidad.**

**Para la cafeína:**

- **Cardiovasculares:** arritmias, taquicardia, palpitaciones anormales, enrojecimiento facial, vasodilatación.
- **Sistema Nervioso Central:** agitación, mareo, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- **Dermatológicos:** urticaria.
- **Gastrointestinales:** gastritis, pirosis.
- **Renales:** diuresis.

#### Interacciones:

##### Para el acetaminofén:

- El acetaminofén puede incrementar los niveles séricos de aripiprazol, busulfan, imatinib, prilocaina y vitamina k.
- Los niveles séricos de acetaminofén pueden incrementarse por el alcohol, dasatinib, isoniazida y probenecid.
- Los anticonvulsivantes, barbitúricos y colestiramina pueden disminuir los efectos del acetaminofén.

##### Para la hioscina:

- Evite el uso concomitante con azelastina, ipratropio, tiotropio.
- Puede incrementar los niveles séricos del alcohol, anticolinérgicos, buprenorfina, depresores del S.N.C.

##### Para la cafeína:

- Puede incrementar los efectos de los simpaticomiméticos, el formoterol y el indacaterol.

Los niveles séricos de la cafeína pueden incrementarse con atomoxetina, linezolid, norfloxacin

**Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: 1 tableta vía oral cada 8 horas, según la severidad del dolor**

**Vía de administración: Oral**

**Condición de venta: Venta Libre**

**Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N40**

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.

### 3.1.4.2. SPIOLTO® RESPIMAT®

Expediente : 20082364  
Radicado : 2014117006  
Fecha : 2014/09/12  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.  
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Composición: Cada inhalación contiene tiotropio 2.5 µg, olodaterol 2.5 µg

Forma farmacéutica: Solución para inhalar

Indicaciones: Spiolto® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento prolongado en un régimen de una administración diaria en pacientes con EPOC (lo cual comprende bronquitis crónica y enfisema) para reducir el grado de obstrucción de las vías aéreas, mejorar la calidad de vida, reducir la disnea asociada y aumentar la resistencia al ejercicio físico y reducir las exacerbaciones

Contraindicaciones: El uso de Spiolto® Respimat® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

Spiolto® Respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con insuficiencia renal

Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min).

Síntomas oculares

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar Spiolto® Respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto

Acta No. 24 de 2014

Página 173 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos

Spiolto® Respimat® contiene un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta2 adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ECG) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipotasemia:

Los agonistas beta2 adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiper glucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta2 adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que

hayan estado recibiendo agonistas beta2 adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

## Uso En Poblaciones Específicas

### Fertilidad, embarazo y lactancia:

#### Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición al olodaterol durante el embarazo.

Los estudios preclínicos realizados con tiotropio no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiplos elevados de las dosis terapéuticas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> durante el embarazo.

Debe tomarse en consideración el efecto inhibitorio que ejercen los agonistas beta adrenérgicos, como es el olodaterol, uno de los componentes de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, sobre las contracciones uterinas.

#### Lactancia:

No existen datos clínicos disponibles en torno a la exposición al tiotropio y/o al olodaterol en mujeres en período de lactancia.

En estudios en animales, se ha detectado la presencia de tiotropio y olodaterol y/o sus metabolitos en la leche de las ratas en período de lactancia, pero se desconoce si el tiotropio y/o el olodaterol pasa/n a la leche materna en los seres humanos.

Por lo tanto, Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> no debe ser usado en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el lactante.

#### Fertilidad:

No existen disponibles datos clínicos sobre el efecto en la fertilidad para el tiotropio ni para el olodaterol, y tampoco para la combinación de estos dos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes tiotropio y olodaterol, cada uno por separado, no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinarias:

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No obstante ello, debe informarse a los pacientes que se han informado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto® Respimat®. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si los pacientes tuvieran dichos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinaria.

#### Advertencias generales:

Spiolto® Respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de Spiolto® Respimat® en el asma no han sido estudiadas.

#### Broncoespasmo agudo:

Spiolto® Respimat® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

#### Hipersensibilidad:

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Spiolto® Respimat®.

#### Broncoespasmo paradójico:

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Spiolto® Respimat® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Spiolto® Respimat® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

#### Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2014

Página 176 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La seguridad de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> ha sido evaluada en estudios con comparador activo, de grupos paralelos y de diseño cruzado, en un total de 7151 pacientes con EPOC. Un total de 1988 pacientes con EPOC recibieron la dosis objetivo de 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol. Los efectos secundarios de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> se identificaron principalmente a partir de datos obtenidos en 2 estudios clínicos con comparador activo, de grupos paralelos, de tratamiento prolongado (52 semanas) en pacientes con EPOC.

En el análisis de datos combinados de estos estudios clínicos a largo plazo, la incidencia general de eventos adversos en los pacientes tratados con Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> fue comparable a la observada en los pacientes tratados con los componentes individuales, tiotropio en una dosis de 5 microgramos o bien olodaterol en una dosis de 5 microgramos (74 %, 73,3 % y 76,6 %, respectivamente). Todos los efectos indeseables previamente informados con uno de los componentes individuales se consideran efectos indeseables de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> y se incluyen en el listado de reacciones adversas que se brinda a continuación.

También se incluyen efectos indeseables que fueron informados con Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, pero no así con los componentes individuales.

Infecciones e infestaciones:

Nasofaringitis

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos

Insomnio

Trastornos oculares:

Glaucoma

Aumento de la presión intraocular

Visión borrosa

Trastornos cardíacos:

Fibrilación auricular

Palpitaciones

Taquicardia supraventricular

Acta No. 24 de 2014

Página 177 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Taquicardia

Trastornos vasculares:

Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Tos

Epistaxis

Faringitis

Disfonía

Broncoespasmo

Laringitis

Sinusitis

Trastornos gastrointestinales:

Boca seca, usualmente de intensidad leve

Estreñimiento

Candidiasis orofaríngea

Disfagia

Enfermedad de reflujo gastroesofágico

Gingivitis

Glositis

Estomatitis

Obstrucción intestinal, incluido íleo parálítico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Exantema

Prurito

Edema angioneurótico

Urticaria

Infección de piel, y úlcera de piel

Piel seca

Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Acta No. 24 de 2014

Página 178 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Artralgia  
Inflamación de articulaciones  
Dolor de espalda<sup>1</sup>  
Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria (usualmente en hombres con factores predisponentes)  
Disuria

Infección de las vías urinarias:

- 1 Efectos indeseados informados con Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, pero no así con los componentes individuales.

Muchos de los efectos indeseables citados pueden ser atribuidos ya sea a las propiedades anticolinérgicas del tiotropio o bien a las propiedades  $\beta$ -adrenérgicas del olodaterol, los componentes de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>.

Asimismo, debe tomarse en consideración la ocurrencia de otros efectos indeseables relacionados con la clase de los agonistas beta-adrenérgicos, los cuales no están incluidos en el listado anterior, como ser arritmia, isquemia de miocardio, angina de pecho, hipotensión, temblores, cefalea, nerviosismo, náuseas, espasmos musculares, fatiga, malestar, hipopotasemia, hiperglucemia y acidosis metabólica

Interacciones:

Si bien no se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas, el bromuro de tiotropio se ha usado en forma concomitante con otros medicamentos que se prescriben comúnmente para el tratamiento de la EPOC, incluyendo metilxantinas y esteroides orales e inhalables, sin que se observara evidencia clínica de interacciones medicamentosas.

La coadministración crónica de bromuro de tiotropio con otros fármacos anticolinérgicos no ha sido estudiada. Por lo tanto, se desaconseja la coadministración crónica de otros anticolinérgicos junto con Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>.

Agentes adrenérgicos:

La administración concomitante de otros adrenérgicos puede potenciar los efectos indeseables de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>.

Derivados xantínicos, esteroides o diuréticos:

Acta No. 24 de 2014

Página 179 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos.

#### Betabloqueantes:

Los bloqueantes beta adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del olodaterol. Debe considerarse el uso de beta bloqueantes cardioselectivos, si bien los mismos deben administrarse con precaución.

#### Inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y fármacos que prolongan el QTc:

Los inhibidores de la monoamino oxidasa, los antidepresivos tricíclicos u otros fármacos con un efecto conocido de prolongación del intervalo QTc pueden potenciar la acción de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> sobre el sistema cardiovascular.

#### Interacciones medicamentosas farmacocinéticas:

En un estudio de interacción con fármacos realizado con olodaterol en el cual se utilizó el inhibidor potente dual de CYP y P-gp ketoconazol, se observó un incremento de 1,7 veces en la exposición sistémica. No se identificó ninguna inquietud en torno a la seguridad del fármaco en estudios clínicos de hasta un año de duración realizados con olodaterol en dosis de hasta el doble de la dosis terapéutica recomendada. No es necesario ningún ajuste de la dosis para el uso de Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada para los adultos es 5 microgramos de tiotropio y 5 microgramos de olodaterol administrada como dos aplicaciones (*puffs*) del inhalador Respimat una vez al día a la misma hora del día.

#### Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden usar Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> en la dosis recomendada.

#### Insuficiencia hepática e insuficiencia renal:

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> contiene tiotropio, que es un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, y olodaterol, que es primordialmente metabolizado en el hígado.

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada pueden usar Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> en la dosis recomendada.

No existen datos disponibles para el uso de olodaterol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar Spiolto® Respimat® en la dosis recomendada.

Spiolto® Respimat® contiene tiotropio, que es un fármaco que se excreta principalmente por la vía renal. Por lo tanto, se deberá efectuar un estrecho control del uso de Spiolto® Respimat® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Población pediátrica:

No hay ningún uso relevante de Spiolto® Respimat® en la población pediátrica en la indicación de EPOC. La seguridad y la eficacia de Spiolto® Respimat® en la población pediátrica no han sido determinadas

Vía de administración: Inhalatoria

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 allegar los resultados y la discusión de los estudios “pivotales” fase III, para llevar a cabo un análisis e interpretación que permitan determinar de manera adecuada la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

### 3.1.4.3. SYNJARDY®

Expediente : 20081680

Radicado : 2014108700

Fecha : 2014/08/29

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Fabricante : Catalent Germany Eberbach GmbH

Composición: Cada comprimido recubierto contiene:

Empagliflozina 5 mg + Metformina 500 mg

Empagliflozina 5 mg + Metformina 850 mg

Empagliflozina 5 mg + Metformina 1000 mg

Acta No. 24 de 2014

Página 181 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 500 mg  
Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 850 mg  
Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Synjardy® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

- En los que no se logra un control adecuado con metformina o Empagliflozina solas
- En los que no se logra un control adecuado con Empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con Empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos Empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados
- Afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock

Precauciones:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente

Acta No. 24 de 2014

Página 182 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia.

## Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

## Función renal

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. [1 - R11-4761]

## Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, Synjardy debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse

un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Synjardy.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen:

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias:

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Administración de un medio de contraste yodado:

Dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal.

#### Cirugía:

Debido al componente metformina de este producto, Synjardy debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal.

#### Advertencias:

Generalidades: Synjardy no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

#### Embarazo:

Los datos que existen sobre el uso de Synjardy o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de Synjardy durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia:

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Synjardy.

#### Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Synjardy o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos



Los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Reacciones adversas:

Un total de 7052 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 4740 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 1270 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 2065 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 643 ó 1286 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

Los estudios de diseño doble ciego con control de placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de los efectos secundarios seleccionados). No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.

Efectos secundarios (independientemente de la relación causal informada por el investigador) informados en pacientes que recibieron una combinación de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, clasificados por clase de sistema orgánico (*System Organ Class, SOC*) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina y metformina Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>1,2</sup>
Trastornos gastrointestinales <sup>5</sup>	Infección de las vías urinarias <sup>1,2</sup> Náuseas <sup>3</sup> Vómitos <sup>3</sup> Diarrea <sup>3</sup> Dolor abdominal <sup>3</sup> Pérdida de apetito <sup>3</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>1</sup> Acidosis láctica <sup>3</sup> Disminución de la absorción de vitamina B12 <sup>3,4</sup>
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática <sup>3</sup> , Hepatitis <sup>3</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>3</sup> Urticaria <sup>3</sup> Eritema <sup>3</sup>
Trastornos vasculares	Depleción de volumen <sup>2</sup>
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

<sup>2</sup> Efectos secundarios identificados de la monoterapia de Empagliflozina.

<sup>3</sup> Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE

<sup>4</sup> El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

<sup>5</sup> Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

#### Interacciones:

Generalidades: La coadministración de dosis múltiples de empagliflozina (50 mg una vez al día) y clorhidrato de metformina (1000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la empagliflozina ni de la metformina en los voluntarios sanos.

Acta No. 24 de 2014

Página 187 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con Synjardy; sin embargo, tales estudios han sido realizados con empagliflozina y metformina como monoterapias.

Empagliflozina:

Diuréticos:

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Evaluación *in vitro* de las interacciones farmacológicas:

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [11 - U08-3676-01]. En base a estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [12 - U12-1952-01]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

Evaluación *in vivo* de las interacciones farmacológicas:

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Sobre la base de los

estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de gimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida en voluntarios sanos. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de gimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.]

#### Metformina:

Existe un riesgo incrementado de acidosis láctica en la instancia de una intoxicación alcohólica aguda (particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) como consecuencia del componente metformina de Synjardy. Debe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubulares renales que son comunes a ambos. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales indicó que la cimetidina, administrada en un régimen de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica a la metformina (AUC) a razón de un 50 % y la Cmax en un 81 %. Por ende, debe considerarse la implementación de un monitoreo estrecho del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento para la diabetes en el caso de coadministración de agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de medios de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, cuadro éste que podría dar lugar a la acumulación de la metformina y al riesgo de desarrollo de acidosis láctica. Por lo tanto, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente

después de que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que la misma es normal.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Synjardy debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con Empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de Empagliflozina
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de Empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Synjardy deben recibir la misma dosis diaria de Empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Synjardy se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia

Para las diferentes dosis de metformina, Synjardy se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Synjardy debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

#### Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá saltar la dosis omitida (es decir, no debe tomarla).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Synjardy en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

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

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene:

**Empagliflozina 5 mg + Metformina 500 mg**  
**Empagliflozina 5 mg + Metformina 850 mg**  
**Empagliflozina 5 mg + Metformina 1000 mg**  
**Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 500 mg**  
**Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 850 mg**  
**Empagliflozina 12.5 mg + Metformina 1000 mg**

**Forma farmacéutica:** Comprimidos recubiertos

**Indicaciones:** Synjardy® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

- En los que no se logra un control adecuado con metformina
- En los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con Empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

**Contraindicaciones:**

Acta No. 24 de 2014

Página 191 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- Hipersensibilidad a los principios activos Empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados
- Afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock

#### Precauciones:

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia.

#### Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente.

#### Función renal

Acta No. 24 de 2014

Página 192 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada

El deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide.

**Pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, Synjardy debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Synjardy.

**Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen:**

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de

laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

#### Infecciones de las vías urinarias:

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

#### Administración de un medio de contraste yodado:

Dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal.

#### Cirugía:

Debido al componente metformina de este producto, Synjardy debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal.

#### Advertencias:

**Generalidades: Synjardy no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.**

#### Embarazo:

Los datos que existen sobre el uso de Synjardy o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de Synjardy durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia:

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Synjardy.

#### Fertilidad:

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Synjardy o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos

Los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

#### Reacciones adversas:

Un total de 7052 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 4740 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 1270 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 2065 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina

durante al menos 24 semanas y 643 ó 1286 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

Los estudios de diseño doble ciego con control de placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.

Efectos secundarios (independientemente de la relación causal informada por el investigador) informados en pacientes que recibieron una combinación de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, clasificados por clase de sistema orgánico (*System Organ Class, SOC*) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Empagliflozina y metformina Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales <sup>1,2</sup>
Trastornos gastrointestinales <sup>5</sup>	Infección de las vías urinarias <sup>1,2</sup> Náuseas <sup>3</sup> Vómitos <sup>3</sup> Diarrea <sup>3</sup> Dolor abdominal <sup>3</sup> Pérdida de apetito <sup>3</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) <sup>1</sup> Acidosis láctica <sup>3</sup> Disminución de la absorción de vitamina B12 <sup>3,4</sup>
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática <sup>3</sup> , Hepatitis <sup>3</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>3</sup> Urticaria <sup>3</sup> Eritema <sup>3</sup>
Trastornos vasculares	Depleción de volumen <sup>2</sup>
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

<sup>2</sup> Efectos secundarios identificados de la monoterapia de Empagliflozina.

<sup>3</sup> Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE

<sup>4</sup> El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

<sup>5</sup> Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con la mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

### Interacciones:

**Generalidades:** La coadministración de dosis múltiples de empagliflozina (50 mg una vez al día) y clorhidrato de metformina (1000 mg dos veces al día) no alteró



significativamente la farmacocinética de la empagliflozina ni de la metformina en los voluntarios sanos.

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con Synjardy; sin embargo, tales estudios han sido realizados con empagliflozina y metformina como monoterapias.

**Empagliflozina:**

**Diuréticos:**

El efecto de la empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

**Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas:**

La empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoenzimas del CYP450. Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas de las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 con la empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

La empagliflozina es un sustrato de la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. En base a estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2 [12 - U12-1952-01]. La empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas con los sustratos de estos transportadores de entrada.

**Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas:**

Acta No. 24 de 2014

Página 198 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando la empagliflozina se coadministró junto con otros productos medicinales de uso común. Sobre la base de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de la empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con productos medicinales comúnmente prescritos.

La farmacocinética de la empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida en voluntarios sanos. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de la empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la warfarina, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, la hidroclorotiazida, la torasemida ni los anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.]

#### Metformina:

Existe un riesgo incrementado de acidosis láctica en la instancia de una intoxicación alcohólica aguda (particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) como consecuencia del componente metformina de Synjardy. Debe evitarse el consumo de alcohol y de productos medicinales que contengan alcohol.

Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por los sistemas de transporte tubulares renales que son comunes a ambos. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales indicó que la cimetidina, administrada en un régimen de 400 mg dos veces al día, incrementó la exposición sistémica a la metformina (AUC) a razón de un 50% y la C<sub>max</sub> en un 81%. Por ende, debe considerarse la implementación de un monitoreo estrecho del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento para la diabetes en el caso de coadministración de agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

La administración intravascular de medios de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, cuadro éste que podría dar lugar a la acumulación de la metformina y al riesgo de desarrollo de acidosis láctica. Por lo tanto, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que la misma es normal.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la efectividad y la tolerabilidad, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Synjardy debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, la dosis se puede aumentar a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con Empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de Empagliflozina
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de Empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de Synjardy deben recibir la misma dosis diaria de Empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando Synjardy se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia

Para las diferentes dosis de metformina, Synjardy se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Synjardy debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos indeseables gastrointestinales asociados con la metformina.

## Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá saltar la dosis omitida (es decir, no debe tomarla).

## Población pediátrica

No se recomienda el uso de Synjardy en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N20.

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

### 3.1.4.4. OLMETÁN® PLUS 40/10/12,5 OLMETÁN® PLUS 40/5/12,5 OLMETÁN® PLUS 20/5/12,5

Expediente : 20081426  
Radicado : 2014105423  
Fecha : 2014/08/22  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A  
Fabricante : Laboratorios Bussié S.A.

Composición:

Olmetán® Plus 20/5/12,5

Cada tableta recubierta contiene:

Acta No. 24 de 2014

Página 201 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Olmesartán medoxomil 20 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 5 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Olmetán® Plus 40/5/12,5

Cada tableta recubierta contiene:

Olmesartán medoxomil 40 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 5 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Olmetán® Plus 40/10/12,5

Cada tableta recubierta contiene:

Olmesartán medoxomil 40 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 10 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Antihipertensivo para uso solo o asociado a otros agentes antihipertensivos. Se indica como tratamiento inicial de pacientes hipertensos que requieren varios agentes antihipertensivos para el logro de los objetivos de la presión arterial.

Baja la presión arterial, reduce el riesgo fatal o no fatal de eventos cardiovasculares, ACV primarios e infarto del miocardio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los principios activos (Olmesartán; dihidropiridinas; derivados de la sulfonamida) o a cualquiera de los excipientes. Anuria o deterioro renal severo. No coadministrar con aliskireno en pacientes con diabetes. Embarazo y lactancia. Cuando se detecte embarazo suspender el medicamento. Menores de 18 años

Precauciones: Se debe evaluar riesgo beneficio en las siguientes condiciones médicas:

En pacientes con depleción de sal y de volumen se puede incrementar el riesgo de hipotensión sintomática, se recomienda corregir el volumen y la depleción antes de administrar el medicamento.

Descontinuar el medicamento si la insuficiencia renal es progresiva o se hace evidente.

Descontinuar la terapia en pacientes con inicio de alteración de función renal (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/minuto); dado que la función renal inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y se asocia con oliguria y progresiva azoemia hasta falla renal y muerte en pacientes susceptibles. Existe mayor riesgo de insuficiencia renal en pacientes con estenosis arterial unilateral o bilateral que se traten con medicamentos que afecten el SRA.

Advertencias: Evaluar riesgo beneficio en pacientes con enfermedad arterial obstructiva severa pueden incrementar la severidad de la angina o infarto agudo del miocardio cuando se aumenta o se inicia la medicación con bloqueadores de canales de calcio. En pacientes con insuficiencia hepática las tiazidas se deben usar con precaución y no usar en insuficiencia hepática severa. Las tiazidas causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico. Las tiazidas se asocian con cierre del glaucoma de ángulo estrecho. La enteropatía tipo SPRUE se ha reportado, considerar el retiro de Olmetán® plus si no se encuentra otra etiología. Amlodipino en pacientes geriátricos pueden requerir una menor dosis a la iniciación del tratamiento. Debe valorarse riesgo de administración en pacientes con estenosis aórtica o falla cardiaca congestiva. Tener precaución cuando se administran bloqueadores de canales de calcio dado que puede presentarse incremento de angina o infarto del miocardio cuando se inicia o incrementa la dosis.

Reacciones adversas: Los eventos adversos en general fueron leves, semejantes entre hombres y mujeres. Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento de la asociación fueron: Mareo, cefalea, y edema periférico (menor que con monoterapia de Amlodipino). Los efectos adversos menos frecuentes evidenciados fueron fatiga, nasofaringitis, espasmo muscular, náusea, infecciones del tracto respiratorio alto, infecciones del tracto urinario, hinchazón de las articulaciones.

Para Olmesartán reportados durante su uso como monoterapia son: incidencia frecuente que requieren atención médica: hipotensión, taquicardia angioedema, raptomiólisis. Incidencia menos frecuente: dolor de espalda, diarrea, somnolencia, cefalea, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, síntomas de influenza, faringitis, rinitis, sinusitis. De rara incidencia: dolor abdominal, artralgia, dolor del tórax, artritis, edema facial, fatiga, gastroenteritis, hipercolesterolemia, insomnio, mialgias, náuseas, dolor, edema periférico, rash, dolor óseo, vértigo.

Los efectos secundarios adversos más frecuentes con el uso de monoterapia de Amlodipino incluyen: cefalea, fatiga, edema, somnolencia, dolor abdominal, náuseas, mareo, palpitaciones.



Otros efectos de menor frecuencia reportada son: alopecia, artralgia, astenia, alteración de hábitos intestinales, dispepsia, hiperplasia gingival, dolor de espalda, artralgia, ginecomastia, impotencia, hipertrigliceridemia, mayor frecuencia urinaria; cambios en el humor, malestar general, calambres musculares, mialgias, neuropatía periférica, sequedad bucal, hipersalivación, síncope cardíaco, pancreatitis, vasculitis, trastornos visuales, leucopenia, trombocitopenia, reacciones alérgicas y eritema multiforme. Existen reportes aislados de elevación de enzimas hepáticas (patrón colestásico), ictericia, hepatitis; dolor torácico, arritmia, infarto miocárdico.

Con Hidroclorotiazida los efectos reportados son debilidad, hiperglicemia, glicosuria e hiperuricemia; púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre distress respiratorio, edema pulmonar, reacciones anafilácticas, eritema multiforme incluidos, Stevens-Johnson, dermatitis incluida necrosis epidérmica toxica, aplasia medular, leucopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, pancreatitis, sialadenitis, visión borrosa y xantopsia.

Interacciones: No hay estudios de las interacciones de la asociación por lo tanto se tendrán en cuenta las interacciones de cada molécula por separado.

#### Olmesartán

La administración concomitante con los AINES puede incrementar el riesgo de alteración renal y pérdida del efecto antihipertensivo. Incrementa el riesgo de alteración renal e hiperkalemia por su acción de inhibición dual del sistema renina angiotensina. Por este motivo no se debe administrar Olmesartán en pacientes con alteración renal (depuración de creatinina <60mL/min) con aliskireno.

Olmesartán debe administrarse por lo menos 4 horas antes Colesevelam -resinas o secuestradores de ácidos biliares, dado que reduce la exposición sistémica de Olmesartán disminuyendo su concentración plasmática. No presenta interacciones farmacocinéticas con: warfarina, digoxina, en voluntarios sanos; la biodisponibilidad de Olmesartán no se altera con el uso concomitante con hidróxido de aluminio. Olmesartán no interactúa con medicamentos que se biotransformen por la vía del citocromo p450.

#### Amlodipino

Los anestésicos hidrocarbonados: pueden producir efectos aditivos hipotensivos. Los agentes betabloqueadores: aunque no se han reportado pueden ocasionar hipotensión exagerada e incrementar riesgo de falla cardíaca congestiva. Los estrógenos: pueden disminuir el efecto hipotensivo de Amlodipino. Medicamentos con alta unión proteica (anticonvulsivantes, hidantoína, anticoagulantes cumarínicos e indadiónicos, AINES,

quinina, salicilatos, sulfonpirazona): pueden ser desplazados de sus uniones proteicas y modificadas sus concentraciones séricas.

Fármacos hipotensores: Pueden incrementar los efectos hipotensivos.

Litio: Puede producir toxicidad por litio.

Simpaticomiméticos: Pueden reducir los efectos hipotensivos de Amlodipino.

Ciclosporina, se incrementan las concentraciones del citostático.

Simvastatina se incrementa su concentración, ajustar las dosis del hipolipemiente, cuando se administran concomitantemente.

AINES pueden reducir los efectos hipotensivos de la Amlodipino.

Hidroclorotiazida:

La Hidroclorotiazida reduce el aclaramiento renal del litio; por lo tanto, su administración concomitante incrementa el riesgo de toxicidad por litio. Los AINES pueden reducir los efectos hipotensivos de las tiazidas. Los corticoides pueden asociados a Hidroclorotiazida incrementar la depleción de electrolitos, principalmente la hipokalemia. La asociación de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos, opioides puede potenciar la hipotensión ortostática.

La Hidroclorotiazida puede incrementar el bloqueo producido por medicamentos bloqueadores musculares no despolarizantes. Los diuréticos administrados con litio reducen la depuración renal del litio incrementando su toxicidad. Fármacos antidiabéticos orales e insulina pueden requerir ajustes cuando se administran con Hidroclorotiazida.

El uso concomitante de Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida + Amlodipino con otros agentes antihipertensores produce efectos hipotensivos aditivos. La combinación de Olmesartán medoxomil + Hidroclorotiazida + Amlodipino disminuye la respuesta a los agentes simpaticomiméticos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos: se administra 1 vez al día con o sin alimentos. La dosis administrada está entre 20/5/12,5 y 40/10/12,5 mg 1 vez al día, ajustada de acuerdo a la necesidad del paciente sobre el control de las cifras tensionales. Pacientes

que tomen los medicamentos antihipertensivos por separado pueden cambiar a esta asociación utilizando las mismas dosis de los componentes.

Olmetán<sup>®</sup> plus puede ser asociado a otros agentes antihipertensivos.

En pacientes con falla renal severa no se utilizan los tiazídicos no se deben usar.

En falla hepática severa no iniciar con más de 2,5 mg de Amlodipino.

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

**Composición:**

**Olmetán<sup>®</sup> Plus 20/5/12,5**

**Cada tableta recubierta contiene:**

**Olmesartán medoxomil 20 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 5 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg**

**Olmetán<sup>®</sup> Plus 40/5/12,5**

**Cada tableta recubierta contiene:**

**Olmesartán medoxomil 40 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 5 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg**

**Olmetán<sup>®</sup> Plus 40/10/12,5**

**Cada tableta recubierta contiene:**

Acta No. 24 de 2014

Página 206 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Olmesartán medoxomil 40 mg + Amlodipino besilato equivalente a Amlodipino base 10 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg**

**Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas**

**Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial esencial cuando hay respuesta a la coadministración de los principios activos por separado en las concentraciones del preparado.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los principios activos (Olmesartán; dihidropiridinas; derivados de la sulfonamida) o a cualquiera de los excipientes. Anuria o deterioro renal severo. No coadministrar con aliskireno en pacientes con diabetes. Embarazo y lactancia. Cuando se detecte embarazo suspender el medicamento. Menores de 18 años**

**Precauciones: Se debe evaluar riesgo beneficio en las siguientes condiciones médicas:**

**En pacientes con depleción de sal y de volumen se puede incrementar el riesgo de hipotensión sintomática, se recomienda corregir el volumen y la depleción antes de administrar el medicamento.**

**Descontinuar el medicamento si la insuficiencia renal es progresiva o se hace evidente.**

**Descontinuar la terapia en pacientes con inicio de alteración de función renal (depuración de creatinina  $\leq 30$  mL/minuto); dado que la función renal inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y se asocia con oliguria y progresiva azoemia hasta falla renal y muerte en pacientes susceptibles. Existe mayor riesgo de insuficiencia renal en pacientes con estenosis arterial unilateral o bilateral que se traten con medicamentos que afecten el SRA.**

**Advertencias: Evaluar riesgo beneficio en pacientes con enfermedad arterial obstructiva severa pueden incrementar la severidad de la angina o infarto agudo del miocardio cuando se aumenta o se inicia la medicación con bloqueadores de canales de calcio. En pacientes con insuficiencia hepática las tiazidas se deben usar con precaución y no usar en insuficiencia hepática severa. Las tiazidas causan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico. Las tiazidas se asocian con cierre del glaucoma de ángulo estrecho. La enteropatía tipo**

**SPRUE se ha reportado, considerar el retiro de Olmetán® plus si no se encuentra otra etiología. Amlodipino en pacientes geriátricos pueden requerir una menor dosis a la iniciación del tratamiento. Debe valorarse riesgo de administración en pacientes con estenosis aórtica o falla cardiaca congestiva. Tener precaución cuando se administran bloqueadores de canales de calcio dado que puede presentarse incremento de angina o infarto del miocardio cuando se inicia o incrementa la dosis.**

**Reacciones adversas: Los eventos adversos en general fueron leves, semejantes entre hombres y mujeres. Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento de la asociación fueron: Mareo, cefalea, y edema periférico (menor que con monoterapia de Amlodipino). Los efectos adversos menos frecuentes evidenciados fueron fatiga, nasofaringitis, espasmo muscular, náusea, infecciones del tracto respiratorio alto, infecciones del tracto urinario, hinchazón de las articulaciones.**

**Para Olmesartán reportados durante su uso como monoterapia son: incidencia frecuente que requieren atención médica: hipotensión, taquicardia angioedema, raptomiólisis. Incidencia menos frecuente: dolor de espalda, diarrea, somnolencia, cefalea, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, síntomas de influenza, faringitis, rinitis, sinusitis. De rara incidencia: dolor abdominal, artralgia, dolor del tórax, artritis, edema facial, fatiga, gastroenteritis, hipercolesterolemia, insomnio, mialgias, náuseas, dolor, edema periférico, rash, dolor óseo, vértigo.**

**Los efectos secundarios adversos más frecuentes con el uso de monoterapia de Amlodipino incluyen: cefalea, fatiga, edema, somnolencia, dolor abdominal, náuseas, mareo, palpitaciones.**

**Otros efectos de menor frecuencia reportada son: alopecia, artralgia, astenia, alteración de hábitos intestinales, dispepsia, hiperplasia gingival, dolor de espalda, artralgia, ginecomastia, impotencia, hipertrigliceridemia, mayor frecuencia urinaria; cambios en el humor, malestar general, calambres musculares, mialgias, neuropatía periférica, sequedad bucal, hipersalivación, síncope cardíaco, pancreatitis, vasculitis, trastornos visuales, leucopenia, trombocitopenia, reacciones alérgicas y eritema multiforme. Existen reportes aislados de elevación de enzimas hepáticas (patrón colestásico), ictericia, hepatitis; dolor torácico, arritmia, infarto miocárdico.**

**Con Hidroclorotiazida los efectos reportados son debilidad, hiperglicemia, glicosuria e hiperuricemia; púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis, fiebre**

distress respiratorio, edema pulmonar, reacciones anafilácticas, eritema multiforme incluidos, Stevens-Johnson, dermatitis incluida necrosis epidérmica toxica, aplasia medular, leucopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia, pancreatitis, sialadenitis, visión borrosa y xantopsia.

**Interacciones:** No hay estudios de las interacciones de la asociación por lo tanto se tendrán en cuenta las interacciones de cada molécula por separado.

### **Olmesartán**

La administración concomitante con los AINES puede incrementar el riesgo de alteración renal y pérdida del efecto antihipertensivo. Incrementa el riesgo de alteración renal e hiperkalemia por su acción de inhibición dual del sistema renina angiotensina. Por este motivo no se debe administrar Olmesartán en pacientes con alteración renal (depuración de creatinina <60mL/min) con aliskireno.

Olmesartán debe administrarse por lo menos 4 horas antes Colesevelam -resinas o secuestradores de ácidos biliares, dado que reduce la exposición sistémica de Olmesartán disminuyendo su concentración plasmática. No presenta interacciones farmacocinéticas con: warfarina, digoxina, en voluntarios sanos; la biodisponibilidad de Olmesartán no se altera con el uso concomitante con hidróxido de aluminio. Olmesartán no interactúa con medicamentos que se biotransformen por la vía del citocromo p450.

### **Amlodipino**

Los anestésicos hidrocarbonados: pueden producir efectos aditivos hipotensivos. Los agentes betabloqueadores: aunque no se han reportado pueden ocasionar hipotensión exagerada e incrementar riesgo de falla cardíaca congestiva. Los estrógenos: pueden disminuir el efecto hipotensivo de Amlodipino. Medicamentos con alta unión proteica (anticonvulsivantes, hidantoína, anticoagulantes cumarínicos e indadiónicos, AINES, quinina, salicilatos, sulfipirazona): pueden ser desplazados de sus uniones proteicas y modificadas sus concentraciones séricas.

**Fármacos hipotensores:** Pueden incrementar los efectos hipotensivos.

**Litio:** Puede producir toxicidad por litio.

**Simpaticomiméticos:** Pueden reducir los efectos hipotensivos de Amlodipino.



**Ciclosporina, se incrementan las concentraciones del citostático.**

**Simvastatina se incrementa su concentración, ajustar las dosis del hipolipemiente, cuando se administran concomitantemente.**

**AINES pueden reducir los efectos hipotensivos de la Amlodipino.**

**Hidroclorotiazida:**

**La Hidroclorotiazida reduce el aclaramiento renal del litio; por lo tanto, su administración concomitante incrementa el riesgo de toxicidad por litio. Los AINES pueden reducir los efectos hipotensivos de las tiazidas. Los corticoides pueden asociados a Hidroclorotiazida incrementar la depleción de electrolitos, principalmente la hipokalemia. La asociación de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos, opioides puede potenciar la hipotensión ortostática.**

**La Hidroclorotiazida puede incrementar el bloqueo producido por medicamentos bloqueadores musculares no despolarizantes. Los diuréticos administrados con litio reducen la depuración renal del litio incrementando su toxicidad. Fármacos antidiabéticos orales e insulina pueden requerir ajustes cuando se administran con Hidroclorotiazida.**

**El uso concomitante de Olmesartán medoxomilo + Hidroclorotiazida + Amlodipino con otros agentes antihipertensores produce efectos hipotensivos aditivos. La combinación de Olmesartán medoxomil + Hidroclorotiazida + Amlodipino disminuye la respuesta a los agentes simpaticomiméticos.**

**Dosificación y Grupo Etario: Adultos: se administra 1 vez al día con o sin alimentos. La dosis administrada está entre 20/5/12,5 y 40/10/12,5 mg 1 vez al día, ajustada de acuerdo a la necesidad del paciente sobre el control de las cifras tensionales. Pacientes que tomen los medicamentos antihipertensivos por separado pueden cambiar a esta asociación utilizando las mismas dosis de los componentes.**

**Olmetán® plus puede ser asociado a otros agentes antihipertensivos.**

**En pacientes con falla renal severa no se utilizan los tiazídicos no se deben usar.**

**En falla hepática severa no iniciar con más de 2,5 mg de Amlodipino.**

**Vía de administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30**

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

### **3.1.4.5. TARGIN®**

Expediente : 20073355  
Radicado : 2014019332/2014106578  
Fecha : 2014/08/26  
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Purdue Pharmaceuticals L.P.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada de Targin® 10mg/5mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 10 mg y Naloxona Clorhidrato 5mg.

Cada tableta de liberación prolongada de Targin® 20mg/10mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 20 mg y Naloxona Clorhidrato 10mg.

Cada tableta de liberación prolongada de Targin® 40mg/20mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 40 mg y Naloxona Clorhidrato 20mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Targin® está indicado para el manejo del dolor moderado a severo cuando se requieren analgésicos opioides las 24 horas del día por periodos prolongados en pacientes con riesgo de abuso y/o mal uso de opioides.

Contraindicaciones: Targin® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad (p.ej. anafilaxia) a Oxycodona o Naloxona.

Acta No. 24 de 2014

Página 211 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o severa en un ambiente no controlado o en ausencia de equipo de resucitación
- Conocimiento o sospecha de íleo paralítico y obstrucción gastrointestinal
- Insuficiencia hepática moderada a severa

Advertencias y Precauciones:

Potencial de abuso:

Targin<sup>®</sup> contiene Oxycodona, una sustancia prolongada. Se puede abusar de Oxycodona de manera similar a la de otros opioides agonistas legales o ilícitos. Los agonistas opioides son buscados por los abusadores de los medicamentos y las personas con trastornos de adicción y se usan como recreación ilegal. Tenga en cuenta estos riesgos cuando prescriba o dispense Targin<sup>®</sup> en situaciones en las cuales haya preocupación por un aumento en el riesgo de uso inadecuado, abuso o uso recreativo. Sin embargo, las preocupaciones por el uso inadecuado, abuso o uso recreativo no deben impedir el manejo adecuado del dolor.

Evalúe el riesgo de cada paciente de abuso o adicción a los opioides antes de prescribir Targin<sup>®</sup>. El riesgo de abuso de opioides aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo el abuso o la adicción al alcohol o medicamentos) o enfermedad mental (p.ej. depresión importante). Los pacientes con un aumento en el riesgo pueden aún ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo estos pacientes necesitarán un monitoreo intensivo por signos de uso inadecuado, abuso o adicción. Monitoree rutinariamente a todos los pacientes que reciben opioides en busca de signos de uso inadecuado, abuso y adicción, ya que estos medicamentos conllevan un riesgo de adicción, aún con el uso médico adecuado.

El uso inadecuado o abuso de Targin<sup>®</sup> mediante la ruptura, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto, resultará en una administración no prolongada de Oxycodona y representa un riesgo significativo que podría resultar en sobredosis y muerte. Adicionalmente, la administración no prolongada de Naloxona puede precipitar el retiro del opioide.

Comuníquese con la junta estatal de licencias profesionales o con la autoridad estatal de sustancias controladas para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el abuso o uso recreativo de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente fatal:

Acta No. 24 de 2014

Página 212 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La depresión respiratoria es el mayor riesgo de los agonistas opioides, incluyendo Targin®. Si la depresión respiratoria no se reconoce y trata de manera inmediata puede inducir paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria por los opioides se manifiesta como una disminución en la urgencia de respirar y una disminución en la tasa respiratoria, con frecuencia asociada con un patrón de respiración de "suspiros" (respiración profunda separada por pausas anormalmente prolongadas). La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedativos de los opioides.

El manejo de la depresión respiratoria puede incluir una observación cercana, medidas paliativas, y el uso de antagonistas opioides, dependiendo del estado clínico del paciente.

Si bien la depresión respiratoria seria, potencialmente fatal puede presentarse en cualquier momento durante el uso de Targin®, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis.

Monitoree de cerca a los pacientes por depresión respiratoria al iniciar la terapia con Targin® y después de aumentos en las dosis. Instruya a los pacientes contra el uso de Targin® por individuos diferentes al que recibió la prescripción, y para que mantengan Targin® fuera del alcance de los niños, ya que su uso inadecuado podría resultar en una depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial la dosificación y titulación de Targin®. Sobreestimar la dosis de Targin® en la conversión de los pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal a la dosis inicial. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de los opioides de liberación modificada cuando se usan según lo recomendado y no se usan de manera adecuada, ni se abusa de ellos.

Para una disminución adicional del riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Una adecuada dosificación y titulación son esenciales; Targin® debe ser prescrito únicamente por los profesionales de la atención en salud experimentados en el uso de opioides potentes para el manejo del dolor crónico.
- Instruya a los pacientes para que ingieran las tabletas de Targin® intactas. Las tabletas no deben ser partidas, disueltas, ni masticadas. La dosis resultante de

Oxicodona puede ser fatal, especialmente en los pacientes sin experiencia con opioides.

- Targin<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que aumenten el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal.
- Se debe tener precaución al co-prescribir Targin<sup>®</sup> con medicamentos depresores del SNC, tales como las benzodiazepinas.
- Se debe tener precaución al co-prescribir Targin<sup>®</sup> con medicamentos que son fuertes inhibidores e inductores de CYP3A4.

Exposición accidental:

La ingestión accidental de Targin<sup>®</sup>, especialmente en niños, puede resultar en una sobredosis fatal de Oxicodona.

Pacientes adultos mayores, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria tiene mayores probabilidades de presentarse en pacientes adultos mayores, caquéticos o debilitados ya que pueden presentar una farmacocinética alterada o una depuración alterada, en comparación con pacientes más jóvenes y más sanos.

Por lo tanto, monitoree dichos pacientes de cerca, en particular al iniciar y titular Targin<sup>®</sup>, y cuando Targin<sup>®</sup> se administra de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Monitoree a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva importante o con *cor pulmonale* y a los pacientes que presentan una disminución sustancial de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria pre-existente por depresión respiratoria, en especial al inicio de la terapia y la titulación de Targin<sup>®</sup>, ya que en estos pacientes, aún con las dosis terapéuticas habituales de Targin<sup>®</sup> pueden reducir el impulso respiratorio, llegando al punto de apnea.

Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes, de ser posible.

Interacciones con el alcohol, depresores del SNC y drogas ilícitas:

Hipotensión y sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza Targin<sup>®</sup> de manera concomitante con otros depresores del SNC (p.ej. sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, relajantes musculares, otros opioides). Al considerar el uso de Targin<sup>®</sup> en un paciente que toma depresores del SNC, evalúe la duración del uso de los depresores del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Además, considere el uso que hace el paciente, si lo hace, del alcohol y/o drogas ilícitas que puedan causar la depresión del SNC. Si debe iniciar terapia con Targin<sup>®</sup> en un paciente que toma depresores del SNC, comience con una dosis de Targin<sup>®</sup> inferior a la habitual y monitoree al paciente por signos de sedación y depresión respiratoria y considere utilizar una dosis más baja del depresor concomitante del SNC.

Efectos hipotensores:

Targin<sup>®</sup> puede causar hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Este es un riesgo aumentado en pacientes cuya habilidad para conservar la presión arterial ya se encuentra comprometida por un volumen sanguíneo reducido o por la administración concurrente de ciertos medicamentos depresores del SNC (p.ej. fenotiazinas, o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes por signos de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de Targin<sup>®</sup>. En pacientes con shock circulatorio, Targin<sup>®</sup> puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión sanguínea.

Evite el uso de Targin<sup>®</sup> en pacientes con shock respiratorio.

Uso en pacientes con lesión craneal o aumento de la presión intracraneal:

Monitoree a los pacientes que toman Targin<sup>®</sup> que puedan ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (p.ej. aquellos con evidencia de aumento en la presión intracraneal o tumor cerebral) por signos de sedación y depresión respiratoria, especialmente al iniciar la terapia con Targin<sup>®</sup>.

Targin<sup>®</sup> puede reducir el impulso respiratorio, y la resultante retención de CO<sub>2</sub> puede aumentar aún más la presión intracraneal. Los opioides también pueden oscurecer el curso clínico en un paciente con lesión craneana.

Evite el uso de Targin<sup>®</sup> en pacientes con deterioro de la conciencia o en coma.



Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Targin<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con obstrucción GI, incluyendo íleo paralítico. La Oxycodona de Targin<sup>®</sup> puede causar espasmos en el esfínter de Oddi. Monitoree a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, por síntomas de deterioro. Los opioides pueden causar aumentos en la amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o con convulsiones:

La Oxycodona de Targin<sup>®</sup> puede agravar las convulsiones en los pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar las convulsiones en algunos ambientes clínicos. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos por deterioro en el control de las convulsiones durante la terapia con Targin<sup>®</sup>.

Evitando la abstinencia:

Al igual que con cualquier analgésico agonista opioide, evite el uso de analgésicos opioides agonistas/antagonistas con Targin<sup>®</sup> ya que pueden reducir el efecto analgésico de Targin<sup>®</sup> o precipitar los síntomas de abstinencia.

Al discontinuar Targin<sup>®</sup> reduzca la dosis de manera gradual. No suspenda Targin<sup>®</sup> abruptamente.

Conducción y operación de maquinaria:

Targin<sup>®</sup> puede causar un deterioro de las capacidades mentales o físicas necesarias para el desarrollo de actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar maquinaria. Advierta a los pacientes que no debe conducir ni operar maquinaria peligrosa a menos que tengan tolerancia a los efectos de Targin<sup>®</sup> y que sepan cómo reaccionarán al medicamento.

Inhibidores e inductores de CYP3A4:

Debido a que CYP3A4 desempeña un rol importante en la eliminación de Targin<sup>®</sup> (Oxycodona), los medicamentos que alteren la actividad de CYP3A4 pueden causar cambios en la depuración de la Oxycodona lo cual puede inducir cambios en las concentraciones de Oxycodona en plasma.

La inhibición de la actividad de CYP3A4 por fuertes inhibidores, tales como los antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina), agentes antifúngicos de azole (p.ej. ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir) pueden aumentar las concentraciones de oxicodona en plasma y prolongar el efecto opioide.

Los inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan pueden inducir el metabolismo de la oxicodona y, por lo tanto, llevar a una disminución de las concentraciones de Oxicodona en plasma, falta de eficacia o posiblemente, al desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que haya desarrollado dependencia física a la Oxicodona.

En caso de que la coadministración sea necesaria, se debe tener precaución al iniciar tratamiento con Targin<sup>®</sup> en pacientes que actualmente estén tomando o descontinuoando inhibidores o inductores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes y considere ajustes de la dosis hasta que haya logrado un efecto estable del medicamento.

Debido a que el metabolismo de Targin<sup>®</sup> (Naloxona) está mediado principalmente por la Uridina 5´difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) 1A3 y 2B7, cualquier medicamento que inhiba o induzca estas enzimas metabolizantes pueden afectar posiblemente la exposición a Naloxona.

Exámenes de laboratorio de control:

Altas concentraciones de Naloxona en sangre pueden causar resultados falsos positivos en algunos tamizajes en inmunoensayos de opioides en orina; no es probable que las concentraciones de Naloxona de Targin<sup>®</sup> en orina tomadas como directas causen esta interferencia. En la práctica clínica, es necesario consultar la información del fabricante sobre el tamizaje particular en la orina. Naloxona no interfiere con las pruebas confirmatorias del medicamento en la orina, tales como cromatografía de gases/ espectroscopia de masas (GC/MS) o la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC)

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas posteriores, incluyen:

- Depresión respiratoria
- Depresión del SNC
- Efectos hipotensores

Acta No. 24 de 2014

Página 217 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Abuso, adicción y dependencia del medicamento
- Efectos gastrointestinales
- Convulsiones

Experiencia postmarketing:

Las siguientes reacciones adversas frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) han sido identificadas después de una experiencia a nivel mundial con Targin<sup>®</sup>:

Trastornos del oído y el laberinto: Vértigo

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, diarrea, resequedad en la boca, dispepsia, náusea y vómito.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Condiciones asténicas

Trastornos metabólicos y nutricionales: Disminución del apetito

Trastornos de sistema nervioso: Mareo, cefalea y somnolencia

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hiperhidrosis, prurito y sarpullido

Trastornos vasculares: Sofoco

Interacciones:

Depresores del SNC:

El uso concurrente de Targin<sup>®</sup> y otros depresores del sistema nervioso central (SNC) incluyendo sedantes o hipnóticos (p. ej. benzodiazepinas), anestesia general, fenotiazinas, tranquilizantes y alcohol puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

Relajantes musculares:

La Oxidona puede aumentar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculoesqueléticos y producir un aumento en el grado de depresión respiratoria.

Agentes que afectan CYP3A4 y CYP2D6s:

Inhibidores de CYP3A4:

La coadministración de fuertes inhibidores de CYP3A4 aumentó de manera significativa las concentraciones de Oxidona. Así, la inhibición de las enzimas del metabolismo de CYP3A4 mediante inhibidores fuertes, como los antibióticos macrólidos

(p.ej. eriotromicina), agentes antifúngicos tipo azoles (p.ej. ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir) pueden prolongar el efecto opioide.

#### Inductores de CYP3A4:

Los estudios publicados mostraron que la co-administración de inductores de CYP3A4 redujo significativamente las concentraciones de Oxycodona en plasma. Los inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina y fenitoína, y la hierba de San Juan pueden inducir el metabolismo de Oxycodona y por lo tanto, pueden aumentar la depuración del medicamento, lo cual induciría una disminución de las concentraciones de Oxycodona en plasma, falta de eficacia, o posiblemente el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que haya desarrollado dependencia física a la Oxycodona.

Debido a que el metabolismo de Targin® (Naloxona) está mediado principalmente por la Uridina 5´ difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) 1A3 y 2B7, cualquier medicamento que inhiba o induzca estas enzimas metabolizantes pueden afectar posiblemente la exposición a naloxona.

#### Inhibidores de CYP2D6:

La Oxycodona es metabolizada en parte a oximorfona vía CYP2D6, una ruta menor. Si bien esta ruta puede ser bloqueada por una variedad de medicamentos tales como ciertos medicamentos cardiovasculares (p.ej., quinidina) y antidepresivos (p.ej., fluoxetina), dicho bloqueo no ha mostrado tener significancia clínica durante el tratamiento con Oxycodona. Sin embargo, el personal clínico debe estar advertido de esta posible interacción.

#### Mezcla de analgésicos opioides agonistas/antagonistas:

Al igual que con cualquier agonista opioide, evite el uso de la mezcla de analgésicos agonistas/antagonistas (i.e., pentazocina, nalbufina, y butorfanol) con Targin® ya que pueden reducir el efecto analgésico de Targin® o precipitar los síntomas de abstinencia

#### Diuréticos:

Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de hormonas antidiuréticas. Los opioides también pueden inducir la retención aguda de la orina al causar espasmo en el esfínter de la vejiga, especialmente en hombres con próstata alargada.

### Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica, cuando se usan de manera concomitantes con analgésicos opioides pueden resultar en un aumento en el riesgo de retención de la orina y/o constipación severa, lo cual puede inducir íleo paralítico.

### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis diaria total de Targin<sup>®</sup> no debe exceder 80/40 mg (40/20 mg c 12h)

Dosis inicial: Inicie el régimen de dosis de cada paciente de manera individual, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente con el tratamiento analgésico. Monitoree de cerca al paciente por depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas del inicio de la terapia con Targin.

Targin<sup>®</sup> se administra cada 12 horas.

Uso de Targin<sup>®</sup> como primer analgésico opioide: Inicie la terapia con 10/5 mg cada 12 horas.

Conversión de otras formulaciones de Oxycodona a Targin<sup>®</sup>: Los pacientes que reciben otras formulaciones orales de Oxycodona pueden pasarse a Targin<sup>®</sup> administrando la mitad de la dosis diaria total de Oxycodona del paciente como Targin<sup>®</sup> cada 12 horas.

Un acercamiento razonable para la conversión de una terapia opioide existente a Targin<sup>®</sup> es el siguiente:

- Suspenda todos los otros medicamentos de 24 horas al iniciar la terapia con Targin<sup>®</sup>
- Multiplique los mg/día de cada uno de los opioides actuales convertidos con su factor adecuado para obtener la dosis diaria total equivalente de Oxycodona oral. Use los factores de conversión de la Tabla 1.
- Divida la dosis de Oxycodona calculada para 24 horas por la mitad, para la dosis aproximada de Targin<sup>®</sup> cada 12 horas.

- Aproxime hacia abajo, de ser necesario, a la concentración disponible de tabletas de Targin®.
- Observe y titule de manera adecuada hasta que el paciente esté estable en la nueva terapia.

Tabla 1. Factores de conversión de los analgésicos opioides orales a Targin®

Opioide	Factor de Conversión *
Oxicodona	1
Codeína	0.1
Hidrocodona	0.9
Morfina	0.67
Tramadol	0.1

\*Multiplique los miligramos de la dosis diaria total actual del opioide por el factor de conversión adecuado para calcular la dosis diaria total de Targin® a prescribir.

#### Conversión de fentanil transdérmico a Targin®:

Dieciocho horas después de retirado el parche de fentanil transdérmico se puede iniciar el tratamiento con Targin®. Por cada 25 mcg/hr del parche de fentanil transdérmico, una dosis de Targin® 10/5 mg cada 12 horas representa una dosis inicial conservadora.

#### Titulación y terapia de mantenimiento:

Como guía, la dosis de Targin® puede titularse desde la dosis actual aumentando la dosis 10/5 mg c12h, cada 1 a 2 días según se necesite, con base en la eficacia, seguridad y tolerabilidad. La dosis diaria total de Targin® no debe exceder 80/40 mg (40/20 mg c12h).

#### Interrupción de Targin®:

La Tabla 2 presenta un programa sugerido de disminución que fue utilizado en un estudio clínico para la interrupción de Targin® en los pacientes:

Tabla 2. Programa de disminución sugerido

Dosis de Targin® del Paciente	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10



10/5 mg c12h AM	10/5	10/5	-	-	-	-	-	-	-	-
PM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20/10 mg c12h AM	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-
PM	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-	-	-
30/15 mg c12h* AM	20/10	20/10	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-
PM	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-
40/20 mg c12h AM	30/15	30/15	20/10	20/10	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5
PM	30/15	30/15	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-

\*La dosis de 30/15 se logró administrando una tableta de 20/10 + una tableta de 10/5.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005657 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.7., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Nueva asociación
- Nueva forma farmacéutica
- Nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de inserto versión 1.0 de febrero de 2014.
- Aprobación de la información para prescribir versión 1.0 de febrero de 2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la forma de liberación del producto, las indicaciones puntuales propuestas para un grupo seleccionado de pacientes, la vía de administración y la biodisponibilidad de los componentes, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de

Acta No. 24 de 2014

Página 222 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición:

Cada tableta de liberación prolongada de Targin<sup>®</sup> 10mg/5mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 10 mg y Naloxona Clorhidrato 5mg.

Cada tableta de liberación prolongada de Targin<sup>®</sup> 20mg/10mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 20 mg y Naloxona Clorhidrato 10mg.

Cada tableta de liberación prolongada de Targin<sup>®</sup> 40mg/20mg contiene: Oxycodona Clorhidrato 40 mg y Naloxona Clorhidrato 20mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Targin<sup>®</sup> está indicado para el manejo del dolor moderado a severo cuando se requieren analgésicos opioides las 24 horas del día por periodos prolongados en pacientes con riesgo de abuso y/o mal uso de opioides.

Contraindicaciones: Targin<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad (p.ej. anafilaxia) a Oxycodona o Naloxona.
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o severa en un ambiente no controlado o en ausencia de equipo de resucitación
- Conocimiento o sospecha de íleo paralítico y obstrucción gastrointestinal
- Insuficiencia hepática moderada a severa

Advertencias y Precauciones:

Potencial de abuso:

Targin<sup>®</sup> contiene Oxycodona, una sustancia prolongada. Se puede abusar de Oxycodona de manera similar a la de otros opioides agonistas legales o ilícitos. Los agonistas opioides son buscados por los abusadores de los medicamentos y las personas con trastornos de adicción y se usan como recreación ilegal. Tenga en cuenta estos riesgos cuando prescriba o dispense Targin<sup>®</sup> en situaciones en las cuales haya preocupación por un aumento en el riesgo de uso inadecuado,

abuso o uso recreativo. Sin embargo, las preocupaciones por el uso inadecuado, abuso o uso recreativo no deben impedir el manejo adecuado del dolor.

Evalúe el riesgo de cada paciente de abuso o adicción a los opioides antes de prescribir Targin®. El riesgo de abuso de opioides aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo el abuso o la adicción al alcohol o medicamentos) o enfermedad mental (p.ej. depresión importante). Los pacientes con un aumento en el riesgo pueden aún ser tratados adecuadamente con formulaciones opioides de liberación modificada; sin embargo estos pacientes necesitarán un monitoreo intensivo por signos de uso inadecuado, abuso o adicción. Monitoree rutinariamente a todos los pacientes que reciben opioides en busca de signos de uso inadecuado, abuso y adicción, ya que estos medicamentos conllevan un riesgo de adicción, aún con el uso médico adecuado.

El uso inadecuado o abuso de Targin® mediante la ruptura, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto, resultará en una administración no prolongada de Oxiconona y representa un riesgo significativo que podría resultar en sobredosis y muerte. Adicionalmente, la administración no prolongada de Naloxona puede precipitar el retiro del opioide.

Comuníquese con la junta estatal de licencias profesionales o con la autoridad estatal de sustancias controladas para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el abuso o uso recreativo de este producto.

**Depresión respiratoria potencialmente fatal:**

La depresión respiratoria es el mayor riesgo de los agonistas opioides, incluyendo Targin®. Si la depresión respiratoria no se reconoce y trata de manera inmediata puede inducir paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria por los opioides se manifiesta como una disminución en la urgencia de respirar y una disminución en la tasa respiratoria, con frecuencia asociada con un patrón de respiración de "suspiros" (respiración profunda separada por pausas anormalmente prolongadas). La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedativos de los opioides.

El manejo de la depresión respiratoria puede incluir una observación cercana, medidas paliativas, y el uso de antagonistas opioides, dependiendo del estado clínico del paciente.

Si bien la depresión respiratoria seria, potencialmente fatal puede presentarse en cualquier momento durante el uso de Targin<sup>®</sup>, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis.

Monitoree de cerca a los pacientes por depresión respiratoria al iniciar la terapia con Targin<sup>®</sup> y después de aumentos en las dosis. Instruya a los pacientes contra el uso de Targin<sup>®</sup> por individuos diferentes al que recibió la prescripción, y para que mantengan Targin<sup>®</sup> fuera del alcance de los niños, ya que su uso inadecuado podría resultar en una depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial la dosificación y titulación de Targin<sup>®</sup>. Sobreestimar la dosis de Targin<sup>®</sup> en la conversión de los pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal a la dosis inicial. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de los opioides de liberación modificada cuando se usan según lo recomendado y no se usan de manera adecuada, ni se abusa de ellos.

Para una disminución adicional del riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Una adecuada dosificación y titulación son esenciales; Targin<sup>®</sup> debe ser prescrito únicamente por los profesionales de la atención en salud experimentados en el uso de opioides potentes para el manejo del dolor crónico.
- Instruya a los pacientes para que ingieran las tabletas de Targin<sup>®</sup> intactas. Las tabletas no deben ser partidas, disueltas, ni masticadas. La dosis resultante de Oxicodona puede ser fatal, especialmente en los pacientes sin experiencia con opioides.
- Targin<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que aumenten el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal.
- Se debe tener precaución al co-prescribir Targin<sup>®</sup> con medicamentos depresores del SNC, tales como las benzodiazepinas.
- Se debe tener precaución al co-prescribir Targin<sup>®</sup> con medicamentos que son fuertes inhibidores e inductores de CYP3A4.

### Exposición accidental:

La ingestión accidental de Targin<sup>®</sup>, especialmente en niños, puede resultar en una sobredosis fatal de Oxiconona.

### Pacientes adultos mayores, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria tiene mayores probabilidades de presentarse en pacientes adultos mayores, caquéticos o debilitados ya que pueden presentar una farmacocinética alterada o una depuración alterada, en comparación con pacientes más jóvenes y más sanos.

Por lo tanto, monitoree dichos pacientes de cerca, en particular al iniciar y titular Targin<sup>®</sup>, y cuando Targin<sup>®</sup> se administra de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

### Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

Monitoree a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica obstructiva importante o con *cor pulmonale* y a los pacientes que presentan una disminución sustancial de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria pre-existente por depresión respiratoria, en especial al inicio de la terapia y la titulación de Targin<sup>®</sup>, ya que en estos pacientes, aún con las dosis terapéuticas habituales de Targin<sup>®</sup> pueden reducir el impulso respiratorio, llegando al punto de apnea.

Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes, de ser posible.

### Interacciones con el alcohol, depresores del SNC y drogas ilícitas:

Hipotensión y sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza Targin<sup>®</sup> de manera concomitante con otros depresores del SNC (p.ej. sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, relajantes musculares, otros opioides). Al considerar el uso de Targin<sup>®</sup> en un paciente que toma depresores del SNC, evalúe la duración del uso de los depresores del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Además, considere el uso que hace el paciente, si lo hace, del alcohol y/o drogas ilícitas que puedan causar la depresión del SNC. Si debe iniciar terapia con Targin<sup>®</sup> en un paciente que toma depresores del SNC, comience con una dosis de Targin<sup>®</sup> inferior a la habitual y monitoree al paciente por signos de

sedación y depresión respiratoria y considere utilizar una dosis más baja del depresor concomitante del SNC.

#### Efectos hipotensores:

Targin<sup>®</sup> puede causar hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Este es un riesgo aumentado en pacientes cuya habilidad para conservar la presión arterial ya se encuentra comprometida por un volumen sanguíneo reducido o por la administración concurrente de ciertos medicamentos depresores del SNC (p.ej. fenotiazinas, o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes por signos de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de Targin<sup>®</sup>. En pacientes con shock circulatorio, Targin<sup>®</sup> puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión sanguínea.

Evite el uso de Targin<sup>®</sup> en pacientes con shock respiratorio.

#### Uso en pacientes con lesión craneal o aumento de la presión intracraneal:

Monitoree a los pacientes que toman Targin<sup>®</sup> que puedan ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (p.ej. aquellos con evidencia de aumento en la presión intracraneal o tumor cerebral) por signos de sedación y depresión respiratoria, especialmente al iniciar la terapia con Targin<sup>®</sup>.

Targin<sup>®</sup> puede reducir el impulso respiratorio, y la resultante retención de CO<sub>2</sub> puede aumentar aún más la presión intracraneal. Los opioides también pueden oscurecer el curso clínico en un paciente con lesión craneana.

Evite el uso de Targin<sup>®</sup> en pacientes con deterioro de la conciencia o en coma.

#### Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Targin<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con obstrucción GI, incluyendo íleo paralítico. La Oxycodona de Targin<sup>®</sup> puede causar espasmos en el esfínter de Oddi. Monitoree a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, por síntomas de deterioro. Los opioides pueden causar aumentos en la amilasa sérica.

#### Uso en pacientes con trastornos convulsivos o con convulsiones:





En caso de que la coadministración sea necesaria, se debe tener precaución al iniciar tratamiento con Targin® en pacientes que actualmente estén tomando o descontinuoando inhibidores o inductores de CYP3A4. Evalúe estos pacientes a intervalos frecuentes y considere ajustes de la dosis hasta que haya logrado un efecto estable del medicamento.

Debido a que el metabolismo de Targin® (Naloxona) está mediado principalmente por la Uridina 5´difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) 1A3 y 2B7, cualquier medicamento que inhiba o induzca estas enzimas metabolizantes pueden afectar posiblemente la exposición a Naloxona.

**Exámenes de laboratorio de control:**

Altas concentraciones de Naloxona en sangre pueden causar resultados falsos positivos en algunos tamizajes en inmunoensayos de opioides en orina; no es probable que las concentraciones de Naloxona de Targin® en orina tomadas como directas causen esta interferencia. En la práctica clínica, es necesario consultar la información del fabricante sobre el tamizaje particular en la orina. Naloxona no interfiere con las pruebas confirmatorias del medicamento en la orina, tales como cromatografía de gases/ espectroscopia de masas (GC/MS) o la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC)

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas posteriores, incluyen:

- Depresión respiratoria
- Depresión del SNC
- Efectos hipotensores
- Abuso, adicción y dependencia del medicamento
- Efectos gastrointestinales
- Convulsiones

**Experiencia postmarketing:**

Las siguientes reacciones adversas frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) han sido identificadas después de una experiencia a nivel mundial con Targin®:

**Trastornos del oído y el laberinto: Vértigo**

Acta No. 24 de 2014

Página 229 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Trastornos gastrointestinales:** Dolor abdominal, constipación, diarrea, resequedad en la boca, dispepsia, náusea y vómito.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Condiciones asténicas

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Disminución del apetito

**Trastornos de sistema nervioso:** Mareo, cefalea y somnolencia

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio

**Trastornos del a piel y del tejido subcutáneo:** Hiperhidrosis, prurito y sarpullido

**Trastornos vasculares:** Sofoco

**Interacciones:**

**Depresores del SNC:**

El uso concurrente de Targin® y otros depresores del sistema nervioso central (SNC) incluyendo sedantes o hipnóticos (p. ej. benzodiazepinas), anestesia general, fenotiazinas, tranquilizantes y alcohol puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

**Relajantes musculares:**

La Oxycodona puede aumentar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculoesqueléticos y producir un aumento en el grado de depresión respiratoria.

**Agentes que afectan CYP3A4 y CYP2D6s:**

**Inhibidores de CYP3A4:**

La coadministración de fuertes inhibidores de CYP3A4 aumentó de manera significativa las concentraciones de Oxycodona. Así, la inhibición de las enzimas del metabolismo de CYP3A4 mediante inhibidores fuertes, como los antibióticos macrólidos (p.ej. eriotromicina), agentes antifúngicos tipo azoles (p.ej. ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir) pueden prolongar el efecto opioide.

**Inductores de CYP3A4:**

Los estudios publicados mostraron que la co-administración de inductores de CYP3A4 redujo significativamente las concentraciones de Oxycodona en plasma.

Los inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina y fenitoína, y la hierba de San Juan pueden inducir el metabolismo de Oxycodona y por lo tanto, pueden aumentar la depuración del medicamento, lo cual induciría una disminución de las concentraciones de Oxycodona en plasma, falta de eficacia, o posiblemente el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que haya desarrollado dependencia física a la Oxycodona.

Debido a que el metabolismo de Targin<sup>®</sup> (Naloxona) está mediado principalmente por la Uridina 5´ difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) 1A3 y 2B7, cualquier medicamento que inhiba o induzca estas enzimas metabolizantes pueden afectar posiblemente la exposición a naloxona.

#### Inhibidores de CYP2D6:

La Oxycodona es metabolizada en parte a oximorfona vía CYP2D6, una ruta menor. Si bien esta ruta puede ser bloqueada por una variedad de medicamentos tales como ciertos medicamentos cardiovasculares (p.ej., quinidina) y antidepresivos (p.ej., fluoxetina), dicho bloqueo no ha mostrado tener significancia clínica durante el tratamiento con Oxycodona. Sin embargo, el personal clínico debe estar advertido de esta posible interacción.

#### Mezcla de analgésicos opioides agonistas/antagonistas:

Al igual que con cualquier agonista opioide, evite el uso de la mezcla de analgésicos agonistas/antagonistas (i.e., pentazocina, nalbufina, y butorfanol) con Targin<sup>®</sup> ya que pueden reducir el efecto analgésico de Targin<sup>®</sup> o precipitar los síntomas de abstinencia

#### Diuréticos:

Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de hormonas antidiuréticas. Los opioides también pueden inducir la retención aguda de la orina al causar espasmo en el esfínter de la vejiga, especialmente en hombres con próstata alargada.

#### Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos u otros medicamentos con actividad anticolinérgica, cuando se usan de manera concomitantes con analgésicos opioides pueden resultar en

un aumento en el riesgo de retención de la orina y/o constipación severa, lo cual puede inducir íleo paralítico.

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis diaria total de Targin<sup>®</sup> no debe exceder 80/40 mg (40/20 mg c 12h)

Dosis inicial: Inicie el régimen de dosis de cada paciente de manera individual, teniendo en cuenta la experiencia anterior del paciente con el tratamiento analgésico. Monitoree de cerca al paciente por depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas del inicio de la terapia con Targin.

Targin<sup>®</sup> se administra cada 12 horas.

Uso de Targin<sup>®</sup> como primer analgésico opioide: Inicie la terapia con 10/5 mg cada 12 horas.

Conversión de otras formulaciones de Oxycodona a Targin<sup>®</sup>: Los pacientes que reciben otras formulaciones orales de Oxycodona pueden pasarse a Targin<sup>®</sup> administrando la mitad de la dosis diaria total de Oxycodona del paciente como Targin<sup>®</sup> cada 12 horas.

Un acercamiento razonable para la conversión de una terapia opioide existente a Targin<sup>®</sup> es el siguiente:

- Suspenda todos los otros medicamentos de 24 horas al iniciar la terapia con Targin<sup>®</sup>
- Multiplique los mg/día de cada uno de los opioides actuales convertidos con su factor adecuado para obtener la dosis diaria total equivalente de Oxycodona oral. Use los factores de conversión de la Tabla 1.
- Divida la dosis de Oxycodona calculada para 24 horas por la mitad, para la dosis aproximada de Targin<sup>®</sup> cada 12 horas.
- Aproxime hacia abajo, de ser necesario, a la concentración disponible de tabletas de Targin<sup>®</sup>.

- Observe y titule de manera adecuada hasta que el paciente esté estable en la nueva terapia.

Tabla 1. Factores de conversión de los analgésicos opioides orales a Targin®

Opioide	Factor de Conversión *
Oxicodona	1
Codeína	0.1
Hidrocodona	0.9
Morfina	0.67
Tramadol	0.1

\*Multiplique los miligramos de la dosis diaria total actual del opioide por el factor de conversión adecuado para calcular la dosis diaria total de Targin® a prescribir.

### Conversión de fentanil transdérmico a Targin®:

Dieciocho horas después de retirado el parche de fentanil transdérmico se puede iniciar el tratamiento con Targin®. Por cada 25 mcg/hr del parche de fentanil transdérmico, una dosis de Targin® 10/5 mg cada 12 horas representa una dosis inicial conservadora.

### Titulación y terapia de mantenimiento:

Como guía, la dosis de Targin® puede titularse desde la dosis actual aumentando la dosis 10/5 mg c12h, cada 1 a 2 días según se necesite, con base en la eficacia, seguridad y tolerabilidad. La dosis diaria total de Targin® no debe exceder 80/40 mg (40/20 mg c12h).

### Interrupción de Targin®:

La Tabla 2 presenta un programa sugerido de disminución que fue utilizado en un estudio clínico para la interrupción de Targin® en los pacientes:

Tabla 2. Programa de disminución sugerido

Dosis de Targin® del Paciente	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
10/5 mg c12h AM	10/5	10/5	-	-	-	-	-	-	-	-



PM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20/10 mg c12h AM	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-
PM	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-	-	-
30/15 mg c12h* AM	20/10	20/10	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-
PM	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-	-	-
40/20 mg c12h AM	30/15	30/15	20/10	20/10	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5
PM	30/15	30/15	20/10	20/10	10/5	10/5	10/5	10/5	-	-

\*La dosis de 30/15 se logró administrando una tableta de 20/10 + una tableta de 10/5.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

La Sala considera que el interesado debe retirar la frase: “Sin embargo, las preocupaciones por el uso inadecuado, abuso o uso recreativo no deben impedir el manejo adecuado del dolor.” del ítem de Precauciones y Advertencias del inserto y la Información para prescribir y reenviarlo para su evaluación

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.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.

### 3.1.4.6. KIDCAL POLVO CON DHA

Expediente : 20081939  
Radicado : 2014111418  
Fecha : 2014/09/03  
Interesado : Farma De Colombia S.A.  
Fabricante : Quibi S.A.

Acta No. 24 de 2014

Página 234 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Por cada 100 g: Calcio (Como carbonato de calcio) 5g; Vitamina A (Como vitamina A acetato) 12.500 UI; Vitamina D3 (Como Vitamina D3 seca 100.000 UI/g) 3333,33 UI; Vitamina C (Como vitamina C recubierta) 0,5 g; Hierro (Como fumarato ferroso) 0,08g; Magnesio (Como óxido de magnesio) 0,1042 g; Zinc (Como óxido de zinc) 0,0625 g; DHA (Como omega en polvo) 0,500 g; Hierro (Cacao en polvo) 0,0200 g; Magnesio (Cacao en polvo) 0,3125 g

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones: Suplemento multivitaminico con calcio, minerales y DHA, para niños.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formula.

Precauciones: El exceso de retinol causa alteraciones en las membranas biológicas, cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol. El DHA no ha mostrado eventos adversos en los ensayos clínicos.

Advertencias:

La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos.

Reacciones adversas: En niños las dosis excesivas de vitamina C pueden causar anemia hemolítica.

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario: 12 gramos disueltos (1 ración)/día. Niños Mayores de 1 año

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 considera que el**

Acta No. 24 de 2014

Página 235 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

producto de la referencia debe ser clasificado como Suplemento Dietario, dadas las siguientes consideraciones:

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

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

#### 3.1.4.7. KETOCONAZOL + AC. SALICÍLICO CHAMPU

Expediente : 20082598  
Radicado : 2014120006  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL de champú contienen ketoconazol 2 g, ácido salicílico 2 g

Forma farmacéutica: Champú

Indicaciones: Tratamiento de la dermatitis seborreica, coadyuvante en el tratamiento de la tiña capitis

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Evitar el contacto con los ojos, mucosas, o lesiones que presenten exudado

Precauciones y advertencias: Evitar el contacto con los ojos, mucosas e lesiones abiertas o exudativas.

Reacciones adversas: Puede potenciar el efecto de otros queratolíticos.

Acta No. 24 de 2014

Página 236 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interacciones: No utilizar en combinación con otros agentes queratolíticos.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Aplicar sobre el cuero cabelludo o el área a tratar, previamente humedecida, una pequeña cantidad de Ketoconazol + Ac. Salicilico, masajear suavemente, dejar de 2 a 5 minutos y enjuagar. El tratamiento debe ser aplicado por el tiempo que se necesite según criterio médico.

Vía de administración: Cuero cabelludo

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

**Composición:** Cada 100 mL de champú contienen ketoconazol 2 g, ácido salicílico 2 g

**Forma farmacéutica:** Champú

**Indicaciones:** Tratamiento de la dermatitis seborreica, coadyuvante en el tratamiento de la tiña capitis

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Evitar el contacto con los ojos, mucosas, o lesiones que presenten exudado

**Precauciones y advertencias:** Evitar el contacto con los ojos, mucosas e lesiones abiertas o exudativas.

**Reacciones adversas:** Puede potenciar el efecto de otros queratolíticos.

**Interacciones:** No utilizar en combinación con otros agentes queratolíticos.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Adultos:** Aplicar sobre el cuero cabelludo o el área a tratar, previamente humedecida, una pequeña cantidad de Ketoconazol + Ac. Salicilico, masajear suavemente, dejar de 2 a 5 minutos y enjuagar. El tratamiento debe ser aplicado por el tiempo que se necesite según criterio médico.

**Vía de administración:** Tópica

**Condición de venta:** Venta Libre

**Norma Farmacológica:** 13.1.3.0.N30

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

**3.1.4.8. XIGDUO® XR 5 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)  
XIGDUO® XR 10 mg/ 1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS (DAPAGLIFLOZINA y METFORMINA HCl de LIBERACIÓN PROLONGADA)**

Expediente : 20082695  
Radicado : 2014121460  
Fecha : 2014/09/22  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.  
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company\_

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene:

5 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)  
10 mg/ 1000 mg (Dapagliflozina y Metformina HCl)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Indicaciones: Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicada como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuando resulte apropiado el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina

**Contraindicaciones:**

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL [hombres],  $\geq 1.4$  mg/dL [mujeres] o TFGe  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o DepCr  $< 60$  mL/min depuración anormal de creatinina),
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Menores de 18 años

**Precauciones y advertencias:**

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET)
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia,
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada)
- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso



- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.

Reacciones adversas:

Dapagliflozina y clorhidrato de metformina:

Se utilizaron los datos de un grupo preespecificado de pacientes de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo de dapagliflozina coadministrada con metformina de liberación inmediata o prolongada para evaluar los datos de seguridad. Este análisis incluyó varios estudios de adición (metformina sola y en combinación con un inhibidor de DPP4 y metformina, o insulina y metformina, 2 estudios de combinación de inicio con metformina, y 2 estudios de pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 que recibieron su tratamiento normal (con metformina como terapia de base). Para los estudios que incluyeron terapia de base con y sin metformina, solo se incluyeron pacientes que recibieron metformina en el grupo de 8 estudios controlados con placebo. En los 8 estudios se trató a 983 pacientes una vez al día con 10 mg dapagliflozina y metformina y 1185 recibieron placebo y metformina. Estos 8 estudios proporcionaron una duración promedio de exposición de 23 semanas. La edad promedio de la población fue de 57 años y 2% fueron mayores a 75 años. Cincuenta y cuatro por ciento (54%) de la población era de sexo masculino; 88% blanca, 6% asiática, y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 8 años, la hemoglobina promedio A1c (HbA1c) fue de 8.4% y la función renal fue normal o ligeramente insuficiente en 90% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 10% de los pacientes.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo en pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 60.3% en comparación con 58.2% para el grupo de placebo y metformina. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que recibieron 10 mg dapagliflozina y metformina fue de 4% en comparación con 3.3% para el grupo de placebo y metformina. Los eventos más comúnmente reportados que incitaron a la suspensión y que se reportaron en al menos 3 pacientes tratados con 10 mg dapagliflozina y metformina fue insuficiencia renal (0.7%), incremento de creatinina en la sangre (0.2%), reducción en la depuración de creatinina renal (0.2%) e infección de las vías urinarias (0.2%).

Las reacciones adversas reportadas en el grupo combinado de 8 estudios a corto plazo controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en

≥2% de pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y ≥1% más frecuentemente en pacientes tratados con placebo y metformina, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios de controlados con placebo\* reportados en ≥2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y ≥1% más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)<sup>†</sup>

<b>Grupo sistémico</b> Término preferido	<b>dapagliflozina 10 mg y metformina</b> <b>N=983</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección genital <sup>‡</sup>	Común
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección de las vías urinarias <sup>§</sup>	Común
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i> Poliuria <sup>¶</sup>	Común

\* Los 8 estudios controlados con placebo incluyeron 2 combinaciones de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 1 adición a la insulina, 1 adición a la sitagliptina, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del rescate glicémico.

<sup>†</sup> Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección *Hipoglucemia*

<sup>‡</sup> Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneano, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana

<sup>§</sup> Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías urinarias por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis

<sup>¶</sup> Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada

### Dapagliflozina:

Se utilizaron dos grupos a gran escala de pacientes para evaluar las reacciones adversas con 10 mg dapagliflozina frente a un control, un grupo de estudio controlado con placebo y un grupo a mayor escala de estudios activos controlados con placebo.

#### Estudios controlados con placebo:

El primero es un grupo preespecificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad para dapagliflozina con la excepción de afecciones, pruebas hepáticas e hipoglucemia (evaluados por medio de un estudio individual). Este análisis incluyó estudios de monoterapia, varios estudios de adición (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias de adición), y un estudio de combinación inicial de metformina. En los 13 estudios se trató a 2360 pacientes una vez al día con dapagliflozina 10 mg y a 2295 con placebo (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Estos 13 estudios proporcionan una duración promedio de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población fue de 59 años y 4% fueron mayores de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población fue de sexo masculino; 84% blanca, 9% asiática y 3% negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 9 años, el promedio de HbA1c era de 8.2% y la función renal era normal o ligeramente insuficiente en 88% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

#### Estudios activos y controlados con placebo:

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activos controlados con placebo utilizados para evaluar y presentar los datos por afecciones y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 3403 con el control (ya sea como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Estos 21 estudios proporcionaron una duración de exposición promedio a dapagliflozina 10 mg de 55 semanas (6247 años paciente). En ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población fue de 58 años y 3.5% fue mayor a 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era blanca, 16% era asiática y 4% era negra o afroamericana. Al inicio, la población había padecido de diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, el HbA1c promedio era de 8.2%, y la función renal inicial era normal o ligeramente insuficiente en 89% de los pacientes y moderadamente insuficiente en 11% de los pacientes.

También se evaluó dapagliflozina a 5 mg en un grupo de pacientes de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo que incluyeron 1145 pacientes tratados con 5 mg dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con placebo como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética (exposición promedio = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados en dapagliflozina a 5 mg pertenecen a este análisis.

La incidencia general de eventos adversos para el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fue de 60.0% en comparación con 55.7% para el grupo de placebo. La suspensión de la terapia debido a eventos adversos en pacientes que habían recibido dapagliflozina 10 mg fue de 4.3% en comparación con 3.6% para el grupo de placebo. Los eventos reportados más comúnmente que provocaron la suspensión y reportados en al menos 3 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron insuficiencia renal (0.8%), reducción en la depuración de creatinina (0.6%), creatinina sanguínea incrementada (0.3%), infecciones de las vías urinarias (0.2%) y micosis vulvovaginal (0.1%).

Las reacciones adversas reportadas en este grupo de 13 estudios controlados con placebo (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con 10 mg de dapagliflozina, y  $\geq 1\%$  más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas (sin importar la valoración de causalidad del investigador) en estudios controlados con placebo reportados en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y metformina, y  $\geq 1\%$  más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo y metformina (excluyendo hipoglucemia)\*,†

Grupo sistémico Término preferido	Dapagliflozina 10 mg N=2360
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección genital ‡	Común
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infección de las vías urinarias§	Común
<i>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</i> Dolor en espalda	Común
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i> Poliuria¶	Común

\* Los 13 estudios controlados con placebo incluyeron 3 monoterapias, 1 combinación de inicio con metformina, 2 adiciones a la metformina, 2 adiciones a la insulina, 1 adición a la pioglitazona, 1 adición a la sitagliptina, 1 adición a la glimepirida, y 2 estudios con terapia de adición en combinación. La tabla muestra los datos de hasta 24 semanas (corto plazo) sin importar el rescate glicémico.

† Para obtener información sobre hipoglucemia ver la subsección Hipoglucemia.

‡ Infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, micosis genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis candidiásica, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar y vaginitis bacteriana.

§ Infección de las vías urinarias incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: infección de las vías urinarias, cistitis, infección de las vías urinarias por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia de reporte: polaquiuria, poliuria y micción incrementada.

Se revisaron, por esquema de tratamiento, reacciones adversas adicionales en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg,  $\geq 1\%$  más que pacientes en placebo/comparador, y reportadas en al menos tres pacientes más tratados con dapagliflozina 10 mg sin importar la relación con dapagliflozina reportada por el investigador. El único estudio con un componente de tratamiento de metformina que cumple con este criterio fue la adición a la metformina: cefalea (5.3% dapagliflozina 10 mg y 3.1% placebo).

En un estudio específico de pacientes con insuficiencia renal moderada, se reportaron 13 pacientes con un evento adverso de fractura ósea hasta la Semana 104, 8 de los cuales ocurrieron en el grupo de dapagliflozina 10 mg. Ocho (8) de estas 13 fracturas fueron en pacientes que presentaban una VFGe de 30 a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y 11 de estas 13 fracturas se reportaron dentro de las primeras 52 semanas. No hubo un patrón aparente en relación con el sitio de fractura. En la Semana 52 y de forma continua hasta la Semana 104, en este estudio se observaron mayores incrementos los niveles medios de hormona paratiroidea (HPT) y fósforo sérico para pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, donde los valores iniciales de estos analitos fueron mayores.

#### Hipovolemia:

Se reportaron eventos relacionados con la hipovolemia (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ocurrieron eventos graves en  $\leq 0.2\%$  de pacientes en los 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas) con similar incidencia para dapagliflozina 10 mg y el comparador. En los análisis de subgrupos de pacientes que recibían diuréticos de asa o de  $\geq 65$  años de edad en el grupo de 13 estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue ligeramente mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que en aquellos tratados con placebo (eventos en pacientes con diuréticos de asa: 2.5% frente a 1.5%; eventos en pacientes de  $\geq 65$  años de edad: 1.7% frente a 0.8%, respectivamente).

Los eventos relacionados con la hipovolemia se reportaron en 0.6% de pacientes que recibieron dapagliflozina 5 mg en comparación con 0.4% que recibieron placebo en el análisis de 12 estudios a corto plazo controlados con placebo. Ningún paciente con diuréticos de asa y solo 1 paciente de  $\geq 65$  años de edad (0.5%) presentaron un evento relacionado con la hipovolemia durante el tratamiento con dapagliflozina 5 mg en



comparación con 1 paciente en diuréticos de asa (1.8%) y 1 paciente de  $\geq 65$  años de edad (0.4%) tratados con placebo.

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada con eGFR de  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la proporción de pacientes con eventos relacionados con la hipovolemia fue mayor en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg (4.7%) y dapagliflozina 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

#### Infecciones genitales:

Se reportaron eventos de infecciones genitales en 5.5% y 0.6% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. Los eventos de infecciones genitales reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron de leves a moderados. La mayoría de los eventos de infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez provocaron la suspensión del estudio (0.2% con dapagliflozina 10 mg frente a 0% con placebo). Las infecciones fueron reportadas más frecuentemente en mujeres (8.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 1.2% con placebo) que en hombres (3.4% con dapagliflozina 10 mg frente a 0.2% con placebo). Las infecciones vaginales más frecuentemente reportadas fueron micosis vulvovaginales en mujeres y balanitis en hombres.

En 9 de los 13 estudios del grupo de control con placebo se contó con datos de tratamiento a largo plazo. Para este grupo de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones genitales fueron 7.7% (156/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 1.0% (19/1956) en el grupo de placebo. De los 156 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que tuvieron una infección, 106 (67.9%) tuvieron sólo una y 17 (10.9%) tuvieron tres o más. De los 19 pacientes tratados con placebo que tuvieron una infección, 17 (89.5%) tuvieron sólo una y ninguno tuvo 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, durante el estudio, los pacientes que tenían antecedentes de infección genital recurrente fueron más propensos a presentar un evento de infección genital (33.3% de los pacientes con antecedentes de infección tratada con dapagliflozina 10 mg y 9.5% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) que aquellos sin antecedentes de infección (5.2% con dapagliflozina 10 mg y 0.5% con placebo).

En general, el tratamiento con 5 mg dapagliflozina fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

#### Infecciones de las vías urinarias:

Se reportaron eventos de infecciones de las vías urinarias en 4.7% y 3.5% de pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente, en el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo. La mayoría de los eventos de infecciones de las vías urinarias reportados en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg fueron leves o moderados. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar, y las infecciones de las vías urinarias raramente incitaron a la suspensión del estudio (0.2% dapagliflozina 10 mg frente a 0.1% placebo). Las infecciones se reportaron más frecuentemente en mujeres (8.5% dapagliflozina 10 mg frente a 6.7% placebo) que en hombres (1.8% dapagliflozina 10 mg frente a 1.3% placebo).

En 9 de los 13 estudios del análisis de control con placebo, se contó con los datos del tratamiento a largo plazo. Para este análisis de control con placebo a corto plazo y a largo plazo (la duración promedio del tratamiento fue de 439.5 días para dapagliflozina 10 mg y 419.0 días para placebo), las proporciones de pacientes con eventos de infecciones de las vías urinarias fueron 8.6% (174/2026) en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 6.2% (121/1956) en el grupo de placebo. De los 174 pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg que presentaron una infección, 135 (77.6%) tuvieron sólo una y 11 (6.3%) tuvieron 3 o más. De los 121 pacientes tratados con placebo que presentaron una infección, 94 (77.7%) tuvieron sólo una y 12 (9.9%) tuvieron 3 o más.

En el análisis de 13 estudios a corto plazo controlados con placebo, los pacientes que tenían antecedentes de infección recurrente de las vías urinarias fueron más propensos a presentar un evento de infección de las vías urinarias (6.0% de pacientes con antecedentes de infección tratados con dapagliflozina 10 mg y 5.9% de pacientes con antecedentes de infección en placebo) durante el estudio que aquellos sin antecedentes de infección (4.4% con dapagliflozina 10 mg y 3.0% con placebo).

En general, el tratamiento con dapagliflozina 5 mg fue similar al tratamiento con dapagliflozina 10 mg.

#### Hipoglucemia:

La frecuencia de hipoglucemia dependía del tipo de terapia de base utilizada en cada estudio. Los estudios de dapagliflozina que incluyeron sulfonilúrea o insulina como

terapia de adición o de base tuvieron velocidades mayor incidencia de hipoglucemia con el tratamiento de dapagliflozina que con el tratamiento de placebo.

Para los estudios de dapagliflozina en terapia de combinación de inicio con metformina, añadida a la metformina sola o con sitagliptina, la frecuencia de pacientes con episodios menores de hipoglucemia fue similar (<5%) entre los grupos de tratamiento, incluyendo placebo, hasta la semana 102 del tratamiento. En todos los estudios de dapagliflozina y metformina que no incluyeron sulfonilúrea o insulina, sólo ocurrió un evento principal de hipoglucemia en un paciente que recibió dapagliflozina 10 mg y sitagliptina (sin metformina).

En el estudio de adición a la metformina que comparó dapagliflozina a glipizida durante 208 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia importante en pacientes tratados con glipizida más metformina y ninguno de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 3.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina y 45.6% de pacientes tratados con glipizida más metformina.

En el estudio de adición a la insulina (con o sin 2 agentes adicionales orales antidiabéticos incluyendo metformina) que comparó dapagliflozina 10 mg más insulina con placebo más insulina durante 24 semanas, hubo 1 (0.5%) episodio de hipoglucemia importante en un paciente tratado con dapagliflozina 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. En la Semana 104, se reportaron episodios importantes de hipoglucemia en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina durante 24 semanas. En la Semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg o placebo como adición a la insulina, respectivamente. En 2 estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de base (sola o con uno o más tratamientos orales antidiabéticos), la incidencia de episodios menores de hipoglucemia también incrementó en pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con aquellos tratados con placebo.

Tumores:

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), la proporción general de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos

Acta No. 24 de 2014

Página 248 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tratados con dapagliflozina (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señal de carcinogénesis o mutagénesis en datos de animales. Cuando se consideran los casos de tumores que ocurren en los diferentes grupos sistémicos, el riesgo relativo asociado con dapagliflozina estuvo por arriba de 1 para algunos tipos de tumor (por ejemplo, vesícula biliar, y pecho) y por debajo de 1 para otros (por ejemplo, sangre y sistema linfático, ovarios, tubo renal). Ni el incremento ni la reducción del riesgo fueron significativos estadísticamente en ninguno de los grupos sistémicos. Considerando la falta de hallazgos de tumor en estudios no clínicos así como la latencia corta entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con cualquier tipo de tumor específico.

#### Pruebas de función hepática:

En el análisis de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas), no hubo desequilibrio en los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de aminotransferasa de alanina sérica (ALT) o aminotransferasa de aspartato (AST). Se reportó aminotransferasa de alanina (ALT) >3 veces el LSN en 1.2% de los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg y 1.6% tratados con el comparador. Se reportó aminotransferasa de alanina o AST >3 veces el LSN y bilirrubina >2 veces el LSN en 7 pacientes (0.1%) en cualquier dosis de dapagliflozina, 5 pacientes (0.2%) con dapagliflozina 10 mg, y 4 pacientes (0.1 %) con el comparador.

#### Seguridad cardiovascular:

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares a lo largo de 21 estudios activos controlados con placebo (dapagliflozina como monoterapia o en combinación con otras terapias antidiabéticas). Los eventos cardiovasculares se adjudicaron por medio de un comité independiente de adjudicación. El criterio de valoración primario fue el momento del primer evento de los siguientes resultados: muerte cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio, y hospitalización por angina inestable. Los eventos primarios ocurrieron a una proporción de 1.62 por 100 años paciente en pacientes tratados con dapagliflozina y 2.06 en pacientes tratados con el comparador por cada 100 años/paciente. La relación de riesgo de dapagliflozina frente a la del comparador fue de 0.79 (intervalo de confianza al 95%; 0.58, 1.07). El tratamiento con dapagliflozina no está asociado con un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Monoterapia - clorhidrato de metformina:

Las reacciones adversas más comunes en ensayos clínicos controlados con placebo reportados en >5% de los pacientes tratados con clorhidrato de metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo incluyeron diarrea y náusea/vómito (ambos muy comunes).

Interacciones:

Interacción con dapagliflozina y metformina:

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

No ha habido estudios formales de interacción para Xigduo<sup>®</sup> XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Interacciones medicamentosas con dapagliflozina:

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente por la conjugación glucurónica dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónico, no es un inhibidor de SGLT2.

En los estudios in vitro, ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónico inhibieron CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas, y no se espera que los medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glicoproteína-P (P-gp) y dapagliflozina 3-O-glucurónico es un sustrato para el transportador activo OAT3. Dapagliflozina y dapagliflozina 3-O-glucurónico no inhibieron significativamente a los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3.

Efecto de otros medicamentos en dapagliflozina:

En estudios realizados en personas sanas, la farmacocinética de dapagliflozina no se vio alterada por pioglitazona (un sustrato de CYP2C8 [mayor] y CYP3A4 [menor], sitagliptina (un sustrato de hOAT-3 y sustrato de P-glicoproteína), glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastina. Después de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos) o ácido



mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una reducción de 22% y un incremento de 51%, respectivamente, en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas para ninguno de estos casos.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto, no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP2C9.

Voglibosa (inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa): La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y voglibosa (0.2 mg tres veces al día) no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Bumetanida: La coadministración de dosis múltiples una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) no alteraron la farmacocinética de dapagliflozina. La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no alteró de forma significativa el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción de glucosa urinaria en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de dapagliflozina.

Simvastatina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no alteró la farmacocinética de dapagliflozina. Por lo tanto no se esperan interacciones significativas de dapagliflozina con otros sustratos de CYP3A4.



Rifampina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (10 mg) y rifampina (rifampicina), un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos, dosificadas a un estado estable (600 mg/día) provocó una reducción de la  $C_{max}$  y del ABC de dapagliflozina de 7% y 22%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la dapagliflozina sola (51 g) no se vio afectada notablemente por la coadministración de rifampina (45 g). No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con rifampina.

Ácido mefenámico: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (10 mg) y ácido mefenámico, un inhibidor de UGT1A9, dosificada a un estado estable (250 mg cada 6 horas) provocó un incremento de la  $C_{max}$  y el ABC de dapagliflozina en 13% y 51%, respectivamente. La cantidad promedio de glucosa excretada en la orina durante 24 horas después de la administración de dapagliflozina sola no se vio afectada notablemente por la coadministración de ácido mefenámico. No se recomienda ajustar la dosis de dapagliflozina cuando la dapagliflozina se coadministre con ácido mefenámico.

Efecto de dapagliflozina en otros medicamentos:

En estudios realizados en personas sanas, como se describe a continuación, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de pioglitazona, ditagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetania, valsartán, simvastatina, digoxina o warfarina.

Pioglitazona: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) y pioglitazona (45 mg), un sustrato de CYP2C8 (mayor) y CYP3A4 (menor), no alteró la farmacocinética de pioglitazona. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP2C8.

Sitagliptina: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y sitagliptina (100 mg), un sustrato de hOAT-3, no alteró la farmacocinética de sitagliptina. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor de vías de transporte de hOAT-3.

Glimepirida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (20 mg) y glimepirida (4 mg), un sustrato de CYP2C9, no alteró la farmacocinética de glimepirida. Por lo tanto, dapagliflozina no es un inhibidor del metabolismo mediado por CYP2C9.

Hidroclorotiazida: La coadministración de una dosis de dapagliflozina (50 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) no alteró la farmacocinética de hidroclorotiazida.

Bumetanida: La coadministración de una dosis múltiple una vez al día de dapagliflozina (10 mg) y dosis múltiples una vez al día de bumetanida (1 mg) incrementó el valor tanto

de la  $C_{max}$  como del ABC de bumetanida un 13%. La coadministración de dapagliflozina no alteró significativamente las respuestas farmacodinámicas en estado estable (excreción urinaria sódica, volumen de orina) a la bumetanida en personas sanas.

Valsartán: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y valsartán (320 mg) no alteró la farmacocinética de valsartán.

Simvastatina: La coadministración de una dosis única de dapagliflozina (20 mg) y simvastatina (40 mg), un sustrato de CYP3A4, no afectó la  $C_{max}$  de simvastatina pero incrementó el ABC un 20%, lo cual no se consideró clínicamente relevante. Por lo tanto dapagliflozina no inhibe significativamente el metabolismo mediado por CYP3A4.

Digoxina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis de saturación de 20 mg) y una dosis única de digoxina (0.25 mg), un sustrato de P-glicoproteína, no afectó la farmacocinética de digoxina. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el transporte mediado por P-gp.

Warfarina: La coadministración de dapagliflozina (10 mg una vez al día después de una dosis inicial de saturación de 20 mg) y una dosis única de warfarina (25 mg) no afectó la farmacocinética de S-warfarina, un sustrato de CYP2C19. Por lo tanto, dapagliflozina no inhibe o induce significativamente el metabolismo mediado por CYP2C19. Dapagliflozina tampoco afectó la farmacocinética de R-warfarina ni la actividad anticoagulante de warfarina como se midió por medio del tiempo de protrombina (Relación Normalizada Estándar [INR]).

Interacciones medicamentosas con metformina:

Medicamentos catiónicos:

Clorhidrato de metformina

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para interactuar con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado dicha interacción entre metformina y cimetidina oral en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa demetformina-climetidina tanto de dosis única como múltiple, con un incremento de 60% en el plasma de metformina pico y concentraciones sanguíneas totales y un incremento de 40% del ABC de metformina plasmática y sanguínea total. No hubo cambio en vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Si bien dichas interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se

recomienda monitorear de cerca a los pacientes y ajustar la dosis de metformina y/o el medicamento de interferencia en pacientes que estén tomando medicamentos catiónicos que se excretan por medio del sistema de secreción tubular renal proximal.

#### Gliburida:

Clorhidrato de metformina

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no provocó ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de gliburida, pero variaban constantemente. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos tornan incierta la importancia clínica de esta interacción.

#### Furosemida:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-furosemida de dosis única en personas sanas demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida incrementó la  $C_{max}$  plasmática sanguínea de metformina un 22% y el ABC sanguínea un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la  $C_{max}$  y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida cuando se administró crónicamente.

#### Nifedipina:

Clorhidrato de metformina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la  $C_{max}$  y el ABC plasmática de metformina en 20% y 9%, respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. El  $T_{max}$  y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos en nifedipina.

#### Uso con otros medicamentos:

Clorhidrato de metformina

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden generar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos,

corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que recibe metformina, se debe observar de cerca al paciente para evitar una pérdida de control de la glucosa en la sangre. Cuando dichos medicamentos se le retiran a un paciente que reciben metformina, debe observarse de cerca al paciente para evitar hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está mínimamente unida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es poco probable que interactúe con medicamentos altamente unidos a proteínas tales como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, y probenecida, en comparación con las sulfonilúreas, que están considerablemente unidas a las proteínas séricas.

Otras interacciones:

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la alimentación, los productos herbarios y el consumo de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de la terapia hipoglicémica con Xigduo<sup>®</sup> XR debe ajustarse al esquema actual del paciente, su eficacia y tolerancia mientras no exceda la dosis máxima recomendada de dapagliflozina 10 mg y metformina 2000 mg de liberación prolongada. Xigduo<sup>®</sup> XR generalmente debe administrarse una vez al día por la noche con alimentos.

Si se considera adecuada una terapia con una tableta de combinación que contiene dapagliflozina y metformina, la dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de Xigduo<sup>®</sup> XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. La dosis máxima de Xigduo<sup>®</sup> XR es de dapagliflozina 10 mg/metformina 2000 mg de liberación prolongada ingerida como dos tabletas de 5 mg/1000 mg una vez al día

En pacientes tratados con metformina, la dosis de Xigduo<sup>®</sup> XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente. Posterior a un cambio de metformina de liberación inmediata a metformina de liberación prolongada, debe vigilarse de cerca el control glicémico y deben realizarse los ajustes de dosis necesarios.

Los pacientes que necesitan dapagliflozina 5 mg en combinación con metformina de liberación prolongada pueden ser tratados con Xigduo<sup>®</sup> XR 5 mg/1000 mg. Los pacientes que necesiten dapagliflozina 5 mg que requieran una dosis de metformina mayor a 1000 mg deben utilizar los componentes individuales.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia de Xigduo<sup>®</sup> XR en pacientes previamente tratados con otros agentes hipoglicemiantes y que cambiaron a Xigduo<sup>®</sup> XR. Cualquier cambio en la terapia de diabetes tipo 2 debe llevarse a cabo con cuidado y con un monitoreo adecuado ya que pueden ocurrir cambios en el control glicémico.

#### Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis de Xigduo<sup>®</sup> XR para pacientes con insuficiencia renal leve. Xigduo<sup>®</sup> XR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or depuración de creatinina [CrCl] < 60 mL/min) o nefropatía terminal (NT).

#### Insuficiencia hepática:

Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, generalmente se debe evitar Xigduo<sup>®</sup> XR en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

#### Pacientes pediátricos y adolescentes:

No se han establecido la seguridad y efectividad de Xigduo<sup>®</sup> XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

#### Pacientes geriátricos:

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, Xigduo<sup>®</sup> XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad.

#### Pacientes con riesgo de hipovolemia:

Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto Fuente: CV.000-885-883.2.0 Fecha de revisión del texto: Septiembre 2014
- Información para prescribir Clave 1-2014. Fecha de revisión del texto: Septiembre 2014

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (32 tomos, 12634 folios) por cuanto requerirá de mayor tiempo para su análisis.

### 3.1.4.9. AZILTEN + CLOR

Expediente : 20071735  
Radicado : 2013151986  
Fecha : 19/12/2013  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: cada comprimido contiene una combinación en dosis fijas de 40 mg de azilsartán + medoxomilo 25 mg de clortalidona.

Forma farmacéutica: Comprimido.

Indicaciones: La combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona contiene un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA) y un diurético tiazídico. Está indicado para el tratamiento de la hipertensión en adultos 18 años de edad y mayores.

- La combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona puede utilizarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con monoterapia.
- La combinación en dosis fijas de azilsartan más clortalidona se puede utilizar como terapia inicial si un paciente necesita múltiples medicamentos para lograr los objetivos de tensión arterial.

El control de la presión arterial debe ser parte del control del riesgo cardiovascular global que incluye, el control de los lípidos, la diabetes, la terapia antitrombótica, dejar de fumar, hacer ejercicio y limitar la ingesta de sodio. Muchos pacientes requerirán más

Acta No. 24 de 2014

Página 257 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



de un medicamento para alcanzar los objetivos de presión arterial. La elección de la combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona como terapia inicial para la hipertensión, debe basarse en una evaluación de los beneficios y riesgos, incluyendo si el paciente tolera la dosis inicial

Contraindicaciones: Pacientes con anuria.

Embarazo: Absolutamente contraindicado en embarazo. Suspender tan pronto como sea posible. Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema RAA, pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo.

Antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.

Precauciones: Sobre el azilsartán medoxomilo: El uso de fármacos que actúan sobre el sistema RAA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, disminuyen la función renal del feto y aumentan la morbilidad y mortalidad neonatal. Igualmente se ha descrito oligohidramnios asociado con hipoplasia pulmonar y deformaciones esqueléticas fetales. Otras alteraciones neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y la muerte.

Sobre la clortalidona: Los diuréticos tiazidicos atraviesan la barrera placentaria y se han detectado en sangre del cordón umbilical. Las reacciones adversas incluyen ictericia y trombocitopenia fetal o neonatal

Advertencias: Hipotensión en pacientes hipovolemicos o hiponatremicos: Puede producirse hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con la combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en la posición supina y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa con solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para el tratamiento, que por lo general se puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado.

Pacientes con deterioro de la función renal:

Se debe monitorizar cuidadosamente la función renal y detener o suspender la administración si la insuficiencia renal se hace evidentemente progresiva.

Azilsartán medoxomilo: En los pacientes cuya función renal dependa de la actividad del sistema RAA (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de la arteria renal (se ha informado de aumento del BUN la creatinina sérica), hipovolémicos o hiponatremicos, el tratamiento con IECAS o BRAs se ha asociado con oliguria, azoemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y muerte.

Clortalidona: En pacientes con enfermedad renal la clortalidona puede precipitar azoemia. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, se debe suspender el tratamiento con diuréticos.

Hipopotasemia: Como con cualquier diurético tiazídico, la hipopotasemia es una reacción adversa dependiente de la dosis. La administración concomitante de digitalicos puede exacerbar los efectos adversos de la hipopotasemia.

Puede aparecer hiperuricemia o gota manifiesta asociada a la clortalidona de manera similar a como ocurre con otros diuréticos tiazídicos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis inicial recomendada es de 40/12.5 mg por vía oral una vez al día. El efecto antihipertensivo mayor es evidente dentro de la primera o segunda semanas de tratamiento. La dosis se puede aumentar, si es necesario para alcanzar la metas tensionales, a 40/25 mg después de la segunda a cuarta semana. La dosis máxima recomendada es de 40/25 mg.

Los pacientes que no han sido controlados con azilsartán medoxomilo 80 mg como monoterapia, puede tener una reducción adicional tanto sistólica/diastólica de 13/6 mm Hg cuando se cambia a la combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona 40/12.5 mg. Los pacientes no controlados con clortalidona 25 mg, pueden reducir las cifras tensionales sistólicas/diastólicas adicionalmente en 10/7 mmHg aproximadamente cuando se cambia a la combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona 40/12.5 mg.

De acuerdo a protocolos internacionales actuales, existen grupos de pacientes en los cuales la combinación en dosis fijas de azilsartan más clortalidona se puede utilizar como terapia inicial.

Esta combinación se puede tomar con o sin alimento y administrar con otros agentes antihipertensivos, si a juicio clínico se requiere.

Antes de administrar el fármaco se debe corregir cualquier depleción de la volemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o que reciben tratamiento con altas dosis de diuréticos

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona.

La farmacocinética del azilsartán medoxomilo y clortalidona no se alteran cuando los medicamentos se administran conjuntamente.

Acta No. 24 de 2014

Página 259 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No hay estudios de interacción farmacológica específicamente realizados con otros fármacos y la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona.

Se sabe de ellas por las interacciones reportadas con la monoterapia:

Azilsartán medoxomilo: No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Se han hecho estudios de azilsartán medoxomilo o azilsartán en pacientes que estaban recibiendo concomitantemente amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburide, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, azilsartán medoxomilo se puede usar junto con estos medicamentos.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Inhibidores COX-2): En pacientes ancianos, con depleción de volumen (incluidas las relativas a la terapia con diuréticos), o que tienen compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, con los antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo azilsartán, puede producir un deterioro la función renal con posible falla renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Se debe monitorear periódicamente la función renal en pacientes que reciben tratamiento con AINEs y la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona.

El efecto antihipertensivo de la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona puede ser reducido por los AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.

La eliminación renal de litio se reduce por los diuréticos tales como la clortalidona, aumentando el riesgo de toxicidad por litio. Considere la posibilidad de monitorear los niveles de litio cuando utilice la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Categoría D.

Lactancia: No se sabe si el azilsartán se excreta en la leche humana, pero si se sabe que el azilsartán se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas en periodo de lactancia y los diuréticos tiazidicos como como clortalidona, se excretan en la leche. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta el riesgo/beneficio para la madre.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en Pacientes geriátricos: El Ajuste de la dosis es necesario en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación en dosis fijas de azilsartan mas clortalidona en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (EGFR 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o moderada (EGFR 30-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Clortalidona: La clortalidona puede precipitar azoemia.

Insuficiencia hepática: Un ajuste de la dosis del azilsartan es necesario para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El azilsartán medoxomilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Con la clortalidona pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva.

Efectos Adversos: Toxicidad fetal, hipotensión, Insuficiencia renal, hipopotasemia, hiperuricemia.

Datos obtenidos en ensayos clínicos:

La seguridad de la combinación en dosis fijas de azilsartan-clortalidona se ha evaluado en más de 3.900 pacientes con hipertensión, más de 700 pacientes fueron tratados durante al menos 6 meses y más de 280 durante al menos 1 año. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias. Las reacciones adversas más comunes se produjeron dentro de las primeras 8 semanas en al menos un 2% de los pacientes tratados con la combinación en dosis fijas. Hipotensión y síncope se notificaron en el 1,7% y 0,3%, respectivamente, de los pacientes tratados.

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 8,3% de los pacientes tratados con las dosis recomendadas de la combinación en dosis fijas, en comparación con el 3,2 % de los pacientes tratados con azilsartán medoxomilo y el 3,2 % de los pacientes tratados con clortalidona en monoterapia. Las razones más frecuentes fueron los aumentos de la creatinina sérica (3,6%) y mareos (2,3 %).

Azilsartán medoxomilo:

Se evaluó su seguridad en un total de 4.814 pacientes tratados en ensayos clínicos con azilsartán medoxomilo a dosis de 20, 40 o 80mg. Esto incluye 1.704 pacientes tratados durante al menos 6 meses, de estos, 588 fueron tratados durante al menos 1 año. En general, las reacciones adversas fueron leves, no relacionadas con la dosis y similares, independientemente de su edad, género y raza.

Acta No. 24 de 2014

Página 261 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Las reacciones adversas con una relación posible de causalidad con una incidencia  $\geq 0,3$  % y mayores que el placebo, en más de 3.300 pacientes tratados con azilsartán medoxomilo en estudios controlados, se enumeran a continuación:

Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas; Trastornos generales: astenia, fatiga; Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares; Trastornos del sistema nervioso: mareo, mareo postural; Torácicos y mediastínicos: tos.

Clortalidona:

Cambios relevantes en los parámetros estándar de laboratorio, fueron poco frecuentes con la administración de las dosis recomendadas de la combinación en dosis fijas de azilsartán más clortalidona.

Las siguientes reacciones adversas se han observado en los ensayos clínicos con la clortalidona: erupción cutánea, cefalea, mareos, molestias gastrointestinales, hiperuricemia e hipercolesterolemia.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que la molécula azilsartán medoxomilo se declaró como nueva entidad química mediante Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.8., y su protección se encuentra en estudio, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado se aclare si los estudios allegados son propios y específicos para su producto o si cuenta con autorización del titular, Takeda S.A.S., para la presentación de los mismos.

### 3.1.4.10. DAFLON 1000mg, SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20079787  
Radicado : 2014087585  
Fecha : 2014/07/17

Acta No. 24 de 2014

Página 262 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Unither Liquid Manufacturing

Composición: Cada sachet de 10 mL de Daflon 1000 mg contiene:

Fracción flavonoide purificada y micronizada: 1000 mg

Correspondiendo a:

Diosmina: 90%.....900 mg

Flavonoides expresados en hesperidina: 10% .....100 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Presentaciones comerciales: Envases conteniendo 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 sachets

Indicaciones:

\* Tratamiento de los síntomas en relación a la insuficiencia venolinfática (piernas pesadas, dolores, síndrome de "piernas inquietas" en primodecúbito).

\* Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Advertencias: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Trastornos del sistema nervioso  
Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar.

Trastornos gastrointestinales  
Frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.  
Poco frecuentes: colitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Raras: erupción cutánea, prurito, urticaria  
Frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados.  
Excepcionalmente, edema de Quincke.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Dosificación y Grupo Etario: Posología usual: un sachet por día preferiblemente por la mañana.  
Crisis hemorroidal: 3 sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 sachets al día durante tres días.

Agitar bien el sachet antes de usar.

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva forma farmacéutica
- Aprobación de la información para prescribir

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que en sesión conjunta con la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios se consideró que el producto de la referencia debe ser clasificado como medicamento, teniendo en cuenta el grado de pureza de los flavonoides, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 24 de 2014

Página 264 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Composición: Cada sachet de 10 mL de Daflon 1000 mg contiene:**

**Fracción flavonoide purificada y micronizada: 1000 mg**

**Correspondiendo a:**

**Diosmina: 90%.....900 mg**

**Flavonoides expresados en hesperidina: 10% .....100 mg**

**Forma farmacéutica: Suspensión oral**

**Indicaciones:**

\* **Tratamiento de los síntomas en relación a la insuficiencia venolinfática (piernas pesadas, dolores, síndrome de "piernas inquietas" en primodecúbito).**

\* **Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.**

**Precauciones: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.**

**Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.**

**Advertencias: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.**

**Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.**

**Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia.**

**Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

**Trastornos del sistema nervioso**

**Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar.**

**Trastornos gastrointestinales**

**Frecuentes:** diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.

**Poco frecuentes:** colitis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Raras:** erupción cutánea, prurito, urticaria

**Frecuencia no conocida:** edema aislado de la cara, labios y párpados.

**Excepcionalmente,** edema de Quincke.

**Interacciones:** No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

**Dosificación y Grupo Etario:** Posología usual: un sachet por día preferiblemente por la mañana.

**Crisis hemorroidal:** 3 sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 sachets al día durante tres días.

**Agitar bien el sachet antes de usar.**

**Vía de Administración:** Vía oral

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

**Norma Farmacológica:** 7.8.0.0.N10

**Adicionalmente,** la Sala recomienda aprobar el resumen de las características del producto versión abril de 2014 y el prospecto: información para el usuario versión abril de 2014, para el producto de la referencia

**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.**

**3.1.4.11. TIOLCAM® TABLETAS RECUBIERTAS**

**Expediente :** 20073208

**Radicado :** 2014017678/2014109322

Acta No. 24 de 2014

Página 266 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.  
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene meloxicam 7.5 mg + tiocolchicosido 4.0 mg  
Cada tableta recubierta contiene meloxicam 7.5 mg + tiocolchicosido 8.0 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Analgésico / Relajante muscular: Tratamiento de los espasmos dolorosos músculo-esqueléticos

**Contraindicaciones:**

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento (tiocolchicósido y/o meloxicam) y/o cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos y/o a otros antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Pacientes con Miastenia Gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Pacientes con disfunción hepática severa. Por otra parte, se debe considerar la relación riesgo-beneficio y administrar con precaución o evitar su uso en pacientes con alteración de la función renal y en aquellos con alteración leve o moderada de la función hepática.
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass). Enfermedad cerebrovascular.
- Está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia y en menores de 18 años.
- Otras contraindicaciones: Pacientes con síntomas o con diagnóstico de úlcera péptica o intestinal, porfiria, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad acidopéptica y en pacientes con diagnóstico de asma, broncoespasmo, urticaria, angioedema, pólipos nasales y/o rinitis aguda secundarios a la toma de ácido acetilsalicílico u otros AINE. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en

Acta No. 24 de 2014

Página 267 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardiaca.

#### Precauciones y Advertencias:

- Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. Puede incrementar la toxicidad del cloramfenicol.
- Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) u otros AINE incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

#### Reacciones adversas:

La asociación de Meloxicam con Tiocolchicósido es una combinación segura para el tratamiento del espasmo muscular y alivio del dolor asociado. Se han realizado varios estudios en donde se ha utilizado la terapia combinada de Tiocolchicósido con analgésicos o antiinflamatorios; no se han reportado eventos adversos serios ni eventos adversos diferentes a los ya conocidos cuando se utiliza cada uno de los fármacos por separado. A continuación se relacionan los eventos adversos reportados para cada uno de los principios activos:

#### - Tiocolchicosido:

Los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea. Otros eventos reportados son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito, alteraciones de la presión arterial (hipotensión), menorragia, parestesias, sequedad de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa. También se ha reportado somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares. Por lo que puede emplearse en situaciones laborales o de otro tipo que requieren de concentración y atención.

#### - Meloxicam:

Acta No. 24 de 2014

Página 268 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Si bien meloxicam es bien tolerado por la mayoría de pacientes y brinda una mayor seguridad gastrointestinal que los AINEs no selectivos, puede ocasionar dispepsia, náuseas, vómito, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, ulceración y hemorragia gastrointestinales, así como elevación discreta y transitoria de las pruebas funcionales hepáticas, reacciones cutáneas de hipersensibilidad (exantema, urticaria, prurito), mareo cefalea, vértigo, somnolencia, tinnitus, asma aguda, palpitaciones y elevación de la creatinina o el nitrógeno ureico. En raras oportunidades se han descrito otros efectos adversos que incluyen leucopenia, reacciones cutáneas severas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), reacciones anafilactoides, eventos trombóticos CV (infarto del miocardio, ictus), edema periférico, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca congestiva.

Dosificación y grupo etario:

Adultos mayores de 18 años: Tomar 1 tableta cada 12 a 24 horas, según la severidad del dolor.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Se deben tener presentes las interacciones ya conocidas para cada uno de los principios activos que componen la combinación solicitada:

- Tiocholchicosido:

Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocholchicosido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendados.

- Meloxicam:

Al igual que ocurre con otros AINEs, se pueden incrementar el riesgo de sangrado cuando se utiliza concomitantemente con antiagregantes, anticoagulantes, trombolíticos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Se pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del litio y metotrexate. Se puede incrementar el riesgo de



nefrototoxicidad si se administra junto con inhibidores de la ECA, ciclosporina o diuréticos. Puede existir un mayor riesgo de hiperpotasemia al administrar conjuntamente con los inhibidores de la ECA y/o con diuréticos ahorradores de potasio. Se pueden reducir los efectos antihipertensivos de algunos fármacos cuando se usan en forma concomitante AINEs y medicamentos como los inhibidores de la ECA, antagonistas de angiotensina II, betabloqueadores, vasodilatadores y diuréticos. El riesgo de hemorragias digestivas y úlceras asociadas a los AINEs y sus complicaciones se pueden incrementar cuando se emplean concomitantemente con Ácido Acetil Salicílico (ASA) u otros AINE, corticosteroides, antiagregantes (clopidogrel, ticlopidina, cilostazol) y posiblemente con alcohol y pentoxifilina. La colestiramina acelera la eliminación del meloxicam interrumpiendo su circulación enterohepática por lo que el aclaramiento de meloxicam aumenta y la vida media desciende a 13 horas aproximadamente en un 50%.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2014005684 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.3., con el fin de solicitar una prórroga de 12 meses.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda se otorgue la prórroga de 12 meses para dar respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.4.3., como lo solicita el interesado.

### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. SOOLANTRA 10 mg/g CREMA

Expediente : 20082013  
Radicado : 2014112554  
Fecha : 2014/09/05  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratoires Galderma

Composición: Cada 100 g de crema contiene 1 g de ivermectina

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Soolantra está indicada para el tratamiento cutáneo de lesiones inflamatorias de rosácea y en pacientes adultos

Acta No. 24 de 2014

Página 270 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Precauciones y Advertencias: No se recomienda el uso de Soolantra durante el embarazo, ni lactancia. Soolantra no ha sido estudiada en pacientes con deficiencia renal o hepática

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son la sensación de ardor en la piel, irritación de la piel, prurito y piel seca, en una ocurrencia de 1% o menos en los pacientes tratados con el producto medicinal en las pruebas clínicas.

Estos son habitualmente leves a moderados en severidad y usualmente disminuyen cuando se continúa con el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Una aplicación al día.

Población especial

Pacientes adultos mayores: No es necesario el ajuste de la dosis en la población geriátrica

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Soolantra en niños y adolescentes de menos de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración

Uso cutáneo únicamente:

Aplicación cutánea de una cantidad del tamaño de un guisante de producto medicinal en cada una de las cinco áreas del rostro: frente, mentón, nariz y cada mejilla. El producto medicinal debe expandirse como una capa delgada en todo el rostro, evitando los ojos y los labios.

Soolantra debe aplicarse únicamente en el rostro.

Debe lavarse las manos después de la aplicación del producto medicinal.

Pueden aplicarse cosméticos después de que el producto medicinal se haya secado.

Vía de Administración: Tópica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación del inserto, información para prescribir y características del producto allegados 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 clínicos comparativos adicionales y esperar la culminación de los que están en desarrollo, por cuanto no hay suficiente evidencia para demostrar la verdadera utilidad del producto de la referencia en el tratamiento de rosácea, en cuanto a la efectividad y seguridad.

### 3.1.5.2. ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 mg

Expediente : 20082552  
Radicado : 2014119595  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S  
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada sachet contiene raltegravir 100 mg

Forma farmacéutica: Gránulos para Suspensión Oral

Indicaciones: Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Contraindicaciones: Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este fármaco.

Precauciones y advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad:

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

#### Interacciones Farmacológicas:

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a las reducidas concentraciones plasmáticas de raltegravir.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune:

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en la configuración de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2014

Página 273 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En adultos

### Eventos adversos con exposición a tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-año en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg B.I.D. y de 322 pacientes-año en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos clínicos y en el laboratorio fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

### Experiencias adversas pediátricas:

2 a 18 Años de edad:

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a 2 de edad:

Isentress<sup>®</sup> ha sido también estudiado en 26 pacientes infantiles de 4 semanas de edad y menores de 2 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 pacientes infantiles, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 48 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó una reacción adversa seria Grado 3- rash alérgico relacionada con el medicamento lo que resultó en la discontinuación del tratamiento.

Interacciones:

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A *in vitro*. Además, *in vitro*, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 *in vivo*, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress<sup>®</sup> afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTI, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).



Según estudios *in vivo* e *in vitro*, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

La coadministración de Isentress® con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. Se debe tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La administración simultánea de Isentress® con fármacos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub>. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H<sub>2</sub> pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

## Dosificación y Grupo Etario:

Isentress<sup>®</sup> está disponible como una formulación de tableta de 400mg, como una formulación de tableta masticable en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg; y como gránulos para suspensión oral (sachet de uso único de 100 mg).

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables ó los gránulos para suspensión por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

Isentress<sup>®</sup> puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress<sup>®</sup> se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress<sup>®</sup> es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

### Pacientes Pediátricos:

- De 12 años y mayores de 12 años: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.
- De 6 a menores de 12 años (2 Opciones de dosificación):
  - Una tableta de 400 mg administrada por vía oral dos veces al día (Si pesa al menos 25 kg) O
  - Tabletas masticables: Según el peso corporal para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 2 a menos de 6 años:
  - Tabletas masticables: Según el peso, para una dosis máxima de 300 mg, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 1.
- De 4 semanas de edad a menos de 2 años:
  - Gránulos para suspensión: basado en el peso, dos veces al día, como se especifica en la Tabla 2.
  - Cada sachet de uso único contiene 100 mg de raltegravir el cual se suspende en 5mL de agua para obtener una concentración final de 20 mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la mezcla. Para más detalles acerca de la preparación y administración de la suspensión.

Los pacientes pueden recibir la administración de la formulación de los gránulos para suspensión más allá del segundo cumpleaños hasta que ellos tengan un peso de 20 Kg. Niños de 2 años y mayores pueden ser intercambiados a las tabletas masticables; referirse a la Tabla 1 para ver la dosis adecuada.

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 de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir versión 082014
- Inserto versión 082014
- Instructivo de uso versión 082014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados de los estudios clínicos en curso sobre el grupo etario de 4 semanas a menos de 2 años de edad y explicar la diferencias farmacocinéticas entre cada una de las presentaciones que menciona dentro de la información para el producto Isentress®.

### 3.1.5.3. FEBUDAY

Expediente : 20081933  
Radicado : 2014111328  
Fecha : 2014/09/03  
Interesado : BCN Medical SA  
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta contiene febuxostat 40 mg y 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 24 de 2014

Página 278 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

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

Precauciones y Advertencias:

- Embarazo (2 semanas – 45 semanas)
- Insuficiencia renal grave
- Lactancia
- Sujeto menor de 18 años
- Alteración de la función tiroidea
- Enfermedades cardiovasculares
- No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento:

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática.

El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota):

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares. Se recomienda

administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina.

Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

#### Depósito de xantina:

En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias. No se recomienda el tratamiento con febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

#### Mercaptopurina/azatioprina:

No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina. Si no se puede evitar la combinación, se debe realizar un control estricto del paciente. Se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina para evitar posibles efectos hematológicos.

#### Receptores de trasplantes de órganos:

Dado que no hay experiencia en receptores de trasplantes de órganos, el uso de febuxostat no está recomendado en este tipo de pacientes.

#### Teofilina:

La administración conjunta de una dosis única de febuxostat 80 mg y teofilina 400 mg en sujetos sanos no mostró ninguna interacción farmacocinética.

Febuxostat 80 mg se puede utilizar en pacientes tratados de forma concomitante con teofilina sin riesgo de que aumente la concentración plasmática de teofilina.

#### Trastornos hepáticos:

En ensayos clínicos combinados de fase 3 se observaron anomalías leves en las pruebas de la función hepática en los pacientes tratados con febuxostat (5,0 %). Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con febuxostat, y repetirlas periódicamente a partir de entonces según el criterio clínico.

#### Trastornos tiroideos:

En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (>5,5 µIU/ml) en pacientes

sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5 %). Febuxostat debe administrarse con precaución a los pacientes con alteración de la función tiroidea.

#### Embarazo:

Los datos sobre un número muy limitado de embarazos no muestran reacciones adversas de febuxostat sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debe utilizarse febuxostat durante el embarazo.

#### Lactancia:

Se desconoce si febuxostat se excreta con la leche materna humana. Estudios con animales han demostrado la excreción de este principio activo en la leche materna y la alteración del desarrollo de las crías amamantadas. No puede excluirse el riesgo para el bebé. Febuxostat no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en ensayos aleatorizados controlados combinados de fase 3 son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Raras: Pancitopenia.

Trastorno del metabolismo y de la nutrición:

- Frecuentes: Crisis agudas de gota;
- Poco frecuentes: Disminución del apetito;
- Raras: aumento/disminución de peso, hiperlipidemia.

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: Cefalea;
- Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia.

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: Disminución de la libido, insomnio;
- Raras: Nerviosismo.

Trastornos del oído y del laberinto:

- Raras: Tinnitus.

Trastornos cardiacos:

- Poco frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones, alteraciones del ECG.

Trastornos vasculares:

- Poco frecuentes: Hipertensión, rubor, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: Diarrea, náuseas;



- Poco frecuentes: Dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, malestar gastrointestinal;
- Raras: Alopecia, hiperhidrosis.

Trastornos hepato biliares:

- Frecuentes: anomalías en las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Frecuentes: Exantema;
- Poco frecuentes: Dermatitis, urticaria, prurito;
- Raras: Artritis, rigidez.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

- Poco frecuentes: Artralgias, mialgias, dolor muscular, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios:

- Poco frecuentes: Nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria;
- Raras: Urgencia miccional.

Trastornos del aparato reproductor:

- Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales:

- Poco frecuentes: Fatiga, edema, dolor en el pecho;
- Raras: Sed.

Interacciones:

Mercaptopurina/azatioprina:

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos que se metabolizan por la XO.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con quimioterápicos citotóxicos. Por tanto, no hay datos disponibles sobre la seguridad de febuxostat durante el tratamiento con citotóxicos.

Rosiglitazona/sustratos CYP2C8:

Febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2C8 in vitro. En un estudio en sujetos sanos, la administración conjunta una vez al día de febuxostat 120 mg con una dosis única oral de rosiglitazona 4 mg, no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rosiglitazona ni de su metabolito N-desmetil rosiglitazona, lo que demuestra que febuxostat no es un inhibidor de la enzima CYP2C8 in vivo. Por este motivo, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con rosiglitazona u otros sustratos CYP2C8 requiera ningún ajuste de la dosis de estos medicamentos.

#### Teofilina:

Se ha realizado un estudio de interacción con febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina circulante como se ha notificado con otros inhibidores de la XO. Los resultados del estudio mostraron que la administración conjunta una vez al día de febuxostat 80 mg con una dosis única de teofilina 400 mg no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética o seguridad de teofilina. Por tanto, no se requiere tener especial precaución cuando febuxostat 80 mg y teofilina se administran de forma concomitante. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

#### Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación:

El metabolismo del febuxostat depende de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como los AINE o el probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación del febuxostat. En sujetos sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno 250 mg 2 veces al día se ha asociado con un aumento de la exposición al febuxostat ( $C_{m\acute{a}x}$  28 %, AUC 41 % y  $t_{1/2}$  26 %). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se ha relacionado con ningún aumento clínicamente significativo de las reacciones adversas.

Febuxostat puede administrarse junto con naproxeno sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los dos principios activos.

#### Inductores de la glucuronidación:

Los inductores potentes de las enzimas UGT podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Por tanto, se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

#### Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina:

Febuxostat puede administrarse junto con colchicina o indometacina sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los principios activos.

Tampoco es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se administra con hidroclorotiazida.

Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra con febuxostat. La administración de febuxostat (80 mg ó 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ésta en sujetos sanos. El INR y la actividad del Factor VII tampoco se vieron afectados por la administración conjunta con febuxostat.

Desipramina y sustratos de la CYP2D6:

Se ha demostrado que febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6 in vitro. Lo que indica que febuxostat podría ejercer un débil efecto inhibitor de la enzima CYP2D6 in vivo. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con otros sustratos de la CYP2D6 requiera un ajuste de la dosis de estos compuestos.

Antiácidos:

Se ha demostrado que la ingestión concomitante de un antiácido que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio retrasa la absorción de febuxostat (alrededor de 1 hora) y provoca una disminución de la  $C_{máx}$  del 32 %, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

Dosificación y Grupo Etario: Febuxostat 40 mg o 80 mg se recomienda a una vez al día. La dosis inicial recomendada de Febuxostat es 40 mg una vez al día. Para los pacientes que no logran un ácido úrico sérico (SUA) menor de 6mg por dL luego de 2 semanas con 40 mg, se recomienda Febuxostat 80 mg. Febuxostat se puede administrar con o sin alimento.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La eficacia y seguridad no han sido evaluadas completamente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. Existe información limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La seguridad y eficacia de febuxostat no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh ClassC).

Receptores de trasplante de órganos: Como no ha habido ninguna experiencia en receptores de trasplante de órganos, el uso de febuxostat en tales pacientes No se recomienda

Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de febuxostat en menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2014

Página 284 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

**Composición:** Cada tableta contiene febuxostat 40 mg y 80 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:** Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

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

**Precauciones y Advertencias:**

- Embarazo (2 semanas – 45 semanas)
- Insuficiencia renal grave
- Lactancia
- Sujeto menor de 18 años
- Alteración de la función tiroidea
- Enfermedades cardiovasculares
- No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

**Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento:**

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal, Necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas agudas/ shock. En la mayoría de los casos, estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat. En algunos, pero no en todos estos pacientes, se notificó alteración de la función renal y/o hipersensibilidad previa a alopurinol. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo hipersensibilidad a medicamentos con

eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) se asociaron a fiebre, alteraciones hematológicas, de la función renal o hepática.

El tratamiento con febuxostat se debe interrumpir inmediatamente si aparecen reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad graves, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, ya que una retirada temprana del medicamento está asociada a un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y reacciones anafilácticas agudas/ shock, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con febuxostat.

#### **Crisis agudas de gota (exacerbación de la gota):**

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Pueden producirse crisis gotosas al inicio del tratamiento debido al cambio de la concentración de ácido úrico en suero, lo que provoca la movilización del urato de los depósitos tisulares. Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina.

Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con febuxostat reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

#### **Depósito de xantina:**

En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (por ejemplo, tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en las vías urinarias. No se recomienda el tratamiento con febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

#### **Mercaptopurina/azatioprina:**

No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina. Si no se puede evitar la combinación, se debe realizar un control estricto del paciente. Se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina o azatioprina para evitar posibles efectos hematológicos.

#### **Receptores de trasplantes de órganos:**

Acta No. 24 de 2014

Página 286 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014





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

- Raras: Pancitopenia.

**Trastorno del metabolismo y de la nutrición:**

- Frecuentes: Crisis agudas de gota;
- Poco frecuentes: Disminución del apetito;
- Raras: aumento/disminución de peso, hiperlipidemia.

**Trastornos del sistema nervioso:**

- Frecuentes: Cefalea;
- Poco frecuentes: Mareos, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia.

**Trastornos psiquiátricos:**

- Poco frecuentes: Disminución de la libido, insomnio;
- Raras: Nerviosismo.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

- Raras: Tinnitus.

**Trastornos cardiacos:**

- Poco frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones, alteraciones del ECG.

**Trastornos vasculares:**

- Poco frecuentes: Hipertensión, rubor, sofocos.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, infección del tracto respiratorio superior.**

**Trastornos gastrointestinales:**

- Frecuentes: Diarrea, náuseas;
- Poco frecuentes: Dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, malestar gastrointestinal;
- Raras: Alopecia, hiperhidrosis.

**Trastornos hepatobiliares:**

- Frecuentes: anomalías en las pruebas de función hepática.

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

- Frecuentes: Exantema;
- Poco frecuentes: Dermatitis, urticaria, prurito;
- Raras: Artritis, rigidez.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

- Poco frecuentes: Artralgias, mialgias, dolor muscular, espasmos musculares.

**Trastornos renales y urinarios:**

- Poco frecuentes: Nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria;
- Raras: Urgencia miccional.

**Trastornos del aparato reproductor:**

- Raras: Disfunción eréctil.

#### Trastornos generales:

- Poco frecuentes: Fatiga, edema, dolor en el pecho:
- Raras: Sed.

#### Interacciones:

##### Mercaptopurina/azatioprina:

Dado el mecanismo de acción de febuxostat sobre la inhibición de la XO, no se recomienda su uso concomitante. La inhibición de la XO por febuxostat puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a toxicidad. No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con medicamentos que se metabolizan por la XO.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas de febuxostat con quimioterápicos citotóxicos. Por tanto, no hay datos disponibles sobre la seguridad de febuxostat durante el tratamiento con citotóxicos.

##### Rosiglitazona/sustratos CYP2C8:

Febuxostat demostró ser un inhibidor débil de CYP2C8 in vitro. En un estudio en sujetos sanos, la administración conjunta una vez al día de febuxostat 120 mg con una dosis única oral de rosiglitazona 4 mg, no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rosiglitazona ni de su metabolito N-desmetil rosiglitazona, lo que demuestra que febuxostat no es un inhibidor de la enzima CYP2C8 in vivo. Por este motivo, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con rosiglitazona u otros sustratos CYP2C8 requiera ningún ajuste de la dosis de estos medicamentos.

##### Teofilina:

Se ha realizado un estudio de interacción con febuxostat en sujetos sanos para evaluar si la inhibición de la XO puede provocar un incremento de la concentración de teofilina circulante como se ha notificado con otros inhibidores de la XO. Los resultados del estudio mostraron que la administración conjunta una vez al día de febuxostat 80 mg con una dosis única de teofilina 400 mg no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética o seguridad de teofilina. Por tanto, no se requiere tener especial precaución cuando febuxostat 80 mg y teofilina se administran de forma concomitante. No hay datos disponibles para la dosis de febuxostat 120 mg.

##### Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación:

El metabolismo del febuxostat depende de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT). Los medicamentos que inhiben la glucuronidación, como los AINE o el probenecid, podrían teóricamente afectar la eliminación del febuxostat. En sujetos sanos, el uso concomitante de febuxostat y naproxeno 250 mg 2 veces al día se ha asociado con un aumento de la exposición al febuxostat ( $C_{m\acute{a}x}$  28 %, AUC 41 % y  $t_{1/2}$  26 %). En ensayos clínicos, el uso de naproxeno u otros AINE/inhibidores de la COX-2 no se ha relacionado con ningún aumento clínicamente significativo de las reacciones adversas.

Febuxostat puede administrarse junto con naproxeno sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los dos principios activos.

#### Inductores de la glucuronidación:

Los inductores potentes de las enzimas UGT podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Por tanto, se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

#### Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina:

Febuxostat puede administrarse junto con colchicina o indometacina sin necesidad de ajustar la dosis de ninguno de los principios activos.

Tampoco es necesario ajustar la dosis de febuxostat cuando se administra con hidroclorotiazida.

Asimismo, no es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra con febuxostat. La administración de febuxostat (80 mg ó 120 mg una vez al día) con warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ésta en sujetos sanos. El INR y la actividad del Factor VII tampoco se vieron afectados por la administración conjunta con febuxostat.

#### Desipramina y sustratos de la CYP2D6:

Se ha demostrado que febuxostat es un inhibidor débil de la CYP2D6 in vitro. Lo que indica que febuxostat podría ejercer un débil efecto inhibitor de la enzima CYP2D6 in vivo. Por tanto, no es de esperar que la administración conjunta de febuxostat con otros sustratos de la CYP2D6 requiera un ajuste de la dosis de estos compuestos.

#### Antiácidos:

Se ha demostrado que la ingestión concomitante de un antiácido que contenga hidróxidos de magnesio y aluminio retrasa la absorción de febuxostat (alrededor

de 1 hora) y provoca una disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 32 %, aunque no se ha observado ningún cambio significativo del AUC. Por tanto, puede administrarse febuxostat aunque se usen antiácidos.

**Dosificación y Grupo Etario:** Febuxostat 40 mg o 80 mg se recomienda a una vez al día. La dosis inicial recomendada de Febuxostat es 40 mg una vez al día. Para los pacientes que no logran un ácido úrico sérico (SUA) menor de 6mg por dL luego de 2 semanas con 40 mg, se recomienda Febuxostat 80 mg. Febuxostat se puede administrar con o sin alimento.

**Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La eficacia y seguridad no han sido evaluadas completamente en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80 mg. Existe información limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La seguridad y eficacia de febuxostat no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh ClassC).

**Receptores de trasplante de órganos:** Como no ha habido ninguna experiencia en receptores de trasplante de órganos, el uso de febuxostat en tales pacientes No se recomienda

**Población pediátrica:** La seguridad y la eficacia de febuxostat en menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

**Vía de Administración:** Oral

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

**Norma Farmacológica:** 2.0.0.0.N10

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

### 3.1.5.4. FERROPROTINA 40 mg COMPRIMIDOS SOLUBLES

Expediente : 20081194  
Radicado : 2014102732  
Fecha : 2014/08/19  
Interesado : Faes Farma S.AS.  
Fabricante : Tedec-Meiji Farma, S.A.

Composición: Cada comprimido soluble contiene ferrimanitol ovoalbúmina 283,69 mg equivalentes a 40 mg de hierro.

Forma farmacéutica: Comprimido soluble

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro.

Contraindicaciones: No debe administrarse en casos de:

- \* Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo.
- \* Hemosiderosis y hemocromatosis.
- \* Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.
- \* Pancreatitis crónica y cirrosis hepática

Precauciones: Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática.

Advertencias: En caso de deficiencia de hierro o anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico.

Reacciones adversas: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas:

Trastornos gastrointestinales:

Raros: Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento.

Acta No. 24 de 2014

Página 292 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Deposiciones con pigmentación negra.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raros: Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticos

Interacciones: Los derivados del hierro pueden reducir la absorción o biodisponibilidad de las tetraciclinas, quinolonas, micofenilato mofetilo, bifosfonatos, penicilamina, hormonas tiroideas, levodopa, carbidopa,  $\alpha$ -metildopa. La administración de Ferroprotina 40 se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos.

La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc). El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro.

Los sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de Ferroprotina 40 Comprimidos solubles al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos.

Ferroprotina 40 mg Comprimidos solubles no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos

Dosificación y Grupo Etario: 1 ó 2 comprimidos diarios después de la comida principal.  
Grupo etáreo: niños y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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:

Acta No. 24 de 2014

Página 293 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014





metildopa. La administración de Ferroprotina 40 se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos.

La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc). El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro.

Los sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de Ferroprotina 40 Comprimidos solubles al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos.

Ferroprotina 40 mg Comprimidos solubles no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos

Dosificación y Grupo Etario: 1 ó 2 comprimidos diarios después de la comida principal.

Grupo etáreo: niños y adultos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.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.

### 3.1.5.5. STRATTERA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20081604  
Radicado : 2014107713  
Fecha : 2014/08/27  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Acta No. 24 de 2014

Página 295 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Eli Lilly And Company

Composición: Cada mL contiene atomoxetina 4 mg en un volumen total de 100 mL

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento de hiperactividad y desordenes de la atención

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones). Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma.

Precauciones y Advertencias: Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de ADHD debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del

comportamiento suicida.

Muerte súbita y anormalidades cardíacas preexistentes:

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anormalidades cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anormalidades cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

Efectos cardiovasculares:

Atomoxetia puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mm Hg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en ADHD muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos muestra que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica. Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Acta No. 24 de 2014

Página 297 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

Efectos cerebrovasculares:

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos concomitantes que eleven la presión arterial) se deben evaluar signos y síntomas neurológicos en cada visita tras haber iniciado el tratamiento con atomoxetina.

Efectos hepáticos:

Muy raramente, se han notificado de forma espontánea casos de daño hepático, manifestado con un incremento en las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia. También muy raramente, se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con Strattera® y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático.

Síntomas psicóticos o maníacos:

Pueden aparecer síntomas psicóticos o maníacos asociados al tratamiento, p.ej. alucinaciones, pensamiento delirante, manía o agitación en pacientes sin una historia previa de enfermedad psicótica o de manía pueden ser causados por la administración

de atomoxetina a dosis habituales. Si ocurren tales síntomas, se debe tomar en consideración un posible efecto causal de la atomoxetina, y debe considerarse la interrupción del tratamiento. No se puede excluir la posibilidad de que Strattera® cause el empeoramiento de síntomas maníacos o psicóticos preexistentes.

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional:

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con Strattera® frente a aquellos tratados con placebo. La labilidad emocional se observó con más frecuencia en ensayos clínicos con niños tratados con Strattera® que en los tratados con placebo. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.  
Posibles acontecimientos alérgicos

Aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

Convulsiones:

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

Crecimiento y desarrollo:

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo.

Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de la atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.



Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics:

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con ADHD y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con ADHD y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con ADHD y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Post-comercialización se han notificado casos raros de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de ADHD con atomoxetina, deben ser vigilados por si aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

Niños menores de 6 años:

Strattera<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

Otros usos terapéuticos

Strattera<sup>®</sup> no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que ADHD no está presente, dado que los resultados de las ensayos clínicos efectuados en adultos no mostraron efecto comparado con placebo.

Strattera solución oral contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: Niños y adolescentes:

En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina, y se comunican en aproximadamente un 18 % y 16 % de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasa de interrupción son del 0,1 % en el caso de cefalea, 0,2 % en el caso del dolor abdominal, y del 0,0 % en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes perdieron peso al iniciarse el

tratamiento (media aproximada de 0,5 kg), siendo estos efectos mayores a las dosis más altas. Tras un descenso inicial en el peso, los pacientes tratados con atomoxetina mostraron un incremento medio del peso durante el tratamiento a largo plazo. Las tasas de crecimiento (peso y altura) tras dos años de tratamiento son casi normales.

La aparición de náuseas, vómitos y somnolencia<sup>2</sup> se puede producir en aproximadamente de un 10 % a un 11 % de los pacientes, particularmente durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente leves a moderados en cuanto a gravedad y de carácter transitorio, y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasas de interrupción  $\leq 0,5$  %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los pacientes que tomaron atomoxetina experimentaron incrementos en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica y diastólica.

Debido a su efecto sobre el tono adrenérgico, se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2 %) y síncope (0,8 %) en pacientes tratados con atomoxetina. Se debe tener cuidado cuando se administre atomoxetina a pacientes que tengan una situación que pueda predisponerles a la aparición de hipotensión.

#### Metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6:

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2 % de los pacientes metabolizadores lentos (ML) de CYP2D6, siendo más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes ML en comparación con los metabolizadores rápidos (MR) de CYP2D6: disminución del apetito (24,1 % de ML, 17,0 % de MR); insomnio combinado (incluyendo insomnio, insomnio medio e insomnio inicial, 14,9 % de ML, 9,7 % de MR); depresión combinada (incluyendo depresión, depresión mayor, síntomas depresivos, humor depresivo y disforia, 6,5 % de los ML y 4,1 % de los MR), disminución del peso (7,3 % de los ML, 4,4 % de los MR), estreñimiento (6,8 % de los ML, 4,3 % de los MR); temblores (4,5 % de los ML, 0,9 % de los MR); sedación (3,9 % de los ML, 2,1 % de los MR), excoriación (3,9 % de los ML, 1,7 % de los MR); enuresis (3,0 % de ML, 1,2% de MR); conjuntivitis (2,5 % de ML, 1,2 % de MR); síncope (2,5 % de ML, 0,7 % de MR); despertar precoz (2,3 % de los ML, 0,8 % de los MR); midriasis (2,0 % de ML, 0,6 % de MR).

El siguiente acontecimiento no cumplió los criterios anteriormente expuestos, pero es digno de mención: trastorno de ansiedad generalizada (0,8 % de los ML y 0,1 % de los MR). Además, en los ensayos que duraron hasta 10 semanas, la pérdida de peso fue más pronunciada en metabolizadores lentos (valor medio de 0,6 kg en MR y de 1,1 kg

en ML).

Adultos:

En los adultos, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas con el tratamiento con atomoxetina fueron de tipo gastrointestinal e insomnio. La retención urinaria o la dificultad para iniciar la micción en adultos debería considerarse potencialmente relacionada con atomoxetina. No se observaron problemas de seguridad graves durante el tratamiento agudo o a largo plazo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Disminución del apetito. Muy frecuentes

Trastornos psiquiátricos: Insomnio Muy frecuentes. Disminución de la libido, trastornos del sueño Frecuentes. Despertar precoz Poco frecuentes. Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional, psicosis (incluyendo alucinaciones), agitación, depresión y estado de ánimo depresivo, ansiedad, tics (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, cefalea sinusal, parestesia temblores Frecuentes. Síncope, migraña, Poco frecuentes. Convulsiones, Hipoestesia (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia Frecuentes. Prolongación del intervalo QT (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

Trastornos vasculares: Sofocos Frecuentes. Frialdad Periférica Poco frecuentes. Fenómeno de Raynaud (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

Trastornos gastrointestinales: Sequedad de boca, náuseas Muy frecuentes. Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia Frecuentes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Dermatitis, hiperhidrosis, erupción Frecuentes. Reacciones alérgicas Poco frecuentes

Trastornos renales y urinarios: Disuria, dificultad para iniciar la micción, retención urinaria Frecuentes.

Trastornos del Aparato reproductor y de la mama: Dismenorrea, trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, menstruación irregular, orgasmos anormales, prostatitis, dolor genital masculino Frecuentes. Eyaculación retardada Poco frecuentes.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Fatiga, letargo escalofríos Frecuentes.

Exploraciones complementarias: Incremento presión en la presión arterial, y en la frecuencia cardíaca Muy frecuentes. Descenso de peso Frecuentes.

Trastornos hepatobiliares: Alteración/incremento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo, aumento de la bilirrubina en sangre (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

Interacciones: Efectos de otros medicamentos sobre la atomoxetina

IMAOs: atomoxetina no se debe utilizar junto con IMAOs.

Inhibidores CYP2D6 [ISRS (por ejemplo fluoxetina, paroxetina), quinidina, terbinafina], Salbutamol (u otros agonistas beta 2),

Medicamentos antihipertensivos,

Vasotensores o medicamentos que aumentan la presión arterial.

Dosificación y Grupo Etario: Strattera<sup>®</sup> puede administrarse como una dosis única por la mañana.

Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (inadecuada, tolerabilidad [por ejemplo, náuseas o somnolencia] o eficacia) y que estén tomando una única dosis de Strattera<sup>®</sup>, podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.

Población pediátrica para niños de 6 años o mayores y adolescentes

Posología para niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:

El tratamiento con Strattera<sup>®</sup> se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg. En algunos casos podría ser apropiado continuar el tratamiento hasta la edad adulta.

Para facilitar la dosificación, Strattera solución Oral, está acompañado de un dispositivo dosificado oral, conteniendo una jeringa de uso oral de 10 mL, marcado en

incrementos de 1 mL y un adaptador de prensa en botella.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 mL contiene atomoxetina 4 mg en un volumen total de 100 mL

**Forma farmacéutica:** Solución Oral

**Indicaciones:** Tratamiento de hiperactividad y desordenes de la atención

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la atomoxetina o a alguno de los excipientes.

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs). Atomoxetina no se debe utilizar, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAOs. El tratamiento con IMAOs no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Trastornos cardiovasculares graves pueden incluir hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por una disfunción de los canales de iones).

Acta No. 24 de 2014

Página 304 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos cerebrovasculares graves pueden incluir aneurisma cerebral o ictus. Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de feocromocitoma.

#### Precauciones y Advertencias:

##### Comportamiento suicida

Se han notificado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos doble ciego, los comportamientos suicidas fueron poco frecuentes, si bien se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con atomoxetina, comparados con aquellos tratados con placebo, en los que no se produjeron tales acontecimientos. En ensayos clínicos doble ciego con adultos no hubo diferencias entre atomoxetina y placebo en la frecuencia de comportamiento suicida. En los pacientes que están siendo tratados de ADHD debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento del comportamiento suicida.

##### Muerte súbita y anomalías cardíacas preexistentes:

Se han notificado casos de muerte súbita en pacientes con anomalías cardíacas estructurales, que estaban tomando las dosis habituales de atomoxetina. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales graves por sí solas conllevan un riesgo incrementado de muerte súbita, atomoxetina sólo debe usarse con precaución en pacientes con anomalías cardíacas estructurales graves conocidas y con la aprobación de un cardiólogo.

##### Efectos cardiovasculares:

Atomoxetina puede afectar a la frecuencia cardíaca y a la presión arterial.

La mayoría de los pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca (media < 10 lpm) y/o un incremento en la presión arterial (media < 5 mm Hg).

Sin embargo, datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados en ADHD muestran que aproximadamente 8-12% de niños y adolescentes y 6-10% de adultos, experimentan cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (20 latidos por minuto o más) y presión arterial (15-20 mmHg o más). El análisis de estos datos de ensayos clínicos muestra que aproximadamente en un 15-26% de los niños y adolescentes y 27-32% de adultos que experimentaron dichos cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, estos cambios tuvieron un incremento



sustancial o progresivo. Cambios mantenidos a largo plazo en la presión arterial podrían potencialmente dar lugar a consecuencias clínicas como hipertrofia miocárdica. Como resultado de estos hallazgos, en los pacientes en los que se está considerando el tratamiento con atomoxetina, se debe realizar una historia clínica minuciosa y un examen físico para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca, y deben ser evaluados por un cardiólogo si los hallazgos iniciales sugieren dichos antecedentes o enfermedad.

Se recomienda que la frecuencia cardíaca y la presión arterial sean medidas y registradas antes de que comience el tratamiento y durante el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y después al menos cada 6 meses para detectar posibles aumentos clínicamente importantes. En población pediátrica se recomienda el uso de una tabla de percentiles. En adultos, se debería seguir las guías de referencia habituales para hipertensión.

Atomoxetina no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya condición médica subyacente pueda empeorar con aumentos en la presión arterial y frecuencia cardíaca, como pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran una enfermedad cardíaca durante el tratamiento con atomoxetina, deben someterse rápidamente a una evaluación por un cardiólogo.

Además atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como se han notificado también casos de hipotensión ortostática, debe utilizarse atomoxetina con precaución en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión o situaciones asociadas a cambios bruscos en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

#### Efectos cerebrovasculares:

En los pacientes con factores de riesgo adicionales de enfermedad cerebrovascular (como antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamientos



Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

#### Crecimiento y desarrollo:

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorear en niños y adolescentes el crecimiento y el desarrollo.

Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo, deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos niños y adolescentes que no crezcan o ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de la atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

#### Aparición o empeoramiento de depresión comórbida, ansiedad y tics:

En un estudio controlado con pacientes pediátricos con ADHD y tics motores crónicos comórbidos o trastorno de Tourette, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de los tics comparado con los pacientes tratados con placebo. En un estudio controlado con pacientes adolescentes con ADHD y trastorno depresivo mayor comórbido, los pacientes tratados con atomoxetina, no experimentaron un empeoramiento de la depresión comparado con los pacientes tratados con placebo. En dos estudios controlados (uno en pacientes pediátricos y otro en pacientes adultos) con pacientes con ADHD y trastornos de ansiedad comórbida, los pacientes tratados con atomoxetina no experimentaron un empeoramiento de la ansiedad comparado con los pacientes tratados con placebo.

Post-comercialización se han notificado casos raros de ansiedad y depresión o estado de ánimo depresivo y casos muy raros de tics en pacientes que toman atomoxetina.

Los pacientes tratados de ADHD con atomoxetina, deben ser vigilados por si

aparecen o empeoran los síntomas de ansiedad, estado de ánimo depresivo y depresión o tics.

#### Niños menores de 6 años:

Strattera<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes menores de seis años ya que la eficacia y seguridad no ha sido establecida en este grupo de edad.

#### Otros usos terapéuticos

Strattera<sup>®</sup> no está indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores y/o ansiedad, en los que ADHD no está presente, dado que los resultados de las ensayos clínicos efectuados en adultos no mostraron efecto comparado con placebo.

Strattera solución oral contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones adversas: Niños y adolescentes:

En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina, y se comunican en aproximadamente un 18 % y 16 % de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasa de interrupción son del 0,1 % en el caso de cefalea, 0,2 % en el caso del dolor abdominal, y del 0,0 % en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes perdieron peso al iniciarse el tratamiento (media aproximada de 0,5 kg), siendo estos efectos mayores a las dosis más altas. Tras un descenso inicial en el peso, los pacientes tratados con atomoxetina mostraron un incremento medio del peso durante el tratamiento a largo plazo. Las tasas de crecimiento (peso y altura) tras dos años de tratamiento son casi normales.

La aparición de náuseas, vómitos y somnolencia<sup>2</sup> se puede producir en aproximadamente de un 10 % a un 11 % de los pacientes, particularmente durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente leves a moderados en cuanto a gravedad y de carácter transitorio, y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasas de interrupción  $\leq$  0,5 %).

En los ensayos clínicos controlados con placebo, tanto en pacientes pediátricos



## frecuentes

**Trastornos psiquiátricos:** Insomnio Muy frecuentes. Disminución de la libido, trastornos del sueño Frecuentes. Despertar precoz Poco frecuentes. Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional, psicosis (incluyendo alucinaciones), agitación, depresión y estado de ánimo depresivo, ansiedad, tics (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

**Trastornos del sistema nervioso:** Mareo, cefalea sinusal, parestesia temblores Frecuentes. Síncope, migraña, Poco frecuentes. Convulsiones, Hipoestesia (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

**Trastornos cardíacos:** Palpitaciones, taquicardia Frecuentes. Prolongación del intervalo QT (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).  
**Trastornos vasculares:** Sofocos Frecuentes. Frialdad Periférica Poco frecuentes. Fenómeno de Raynaud (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).

**Trastornos gastrointestinales:** Sequedad de boca, náuseas Muy frecuentes. Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia Frecuentes.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Dermatitis, hiperhidrosis, erupción Frecuentes. Reacciones alérgicas Poco frecuentes

**Trastornos renales y urinarios:** Disuria, dificultad para iniciar la micción, retención urinaria Frecuentes.

**Trastornos del Aparato reproductor y de la mama:** Dismenorrea, trastornos en la eyaculación, disfunción eréctil, menstruación irregular, orgasmos anormales, prostatitis, dolor genital masculino Frecuentes. Eyaculación retardada Poco frecuentes.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** Fatiga, letargo escalofríos Frecuentes.

**Exploraciones complementarias:** Incremento presión en la presión arterial, y en la frecuencia cardíaca Muy frecuentes. Descenso de peso Frecuentes.

**Trastornos hepatobiliares:** Alteración/incremento de los análisis de función hepática, ictericia, hepatitis, daño hepático, fallo hepático agudo, aumento de la



**bilirrubina en sangre (Experiencia post comercialización Notificaciones espontáneas).**

**Interacciones: Efectos de otros medicamentos sobre la atomoxetina**

**IMAOs: atomoxetina no se debe utilizar junto con IMAOs.**

**Inhibidores CYP2D6 [ISRS (por ejemplo fluoxetina, paroxetina), quinidina, terbinafina],**

**Salbutamol (u otros agonistas beta 2),**

**Medicamentos antihipertensivos,**

**Vasotensores o medicamentos que aumentan la presión arterial.**

**Dosificación y Grupo Etario: Strattera® puede administrarse como una dosis única por la mañana.**

**Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (inadecuada, tolerabilidad [por ejemplo, náuseas o somnolencia] o eficacia) y que estén tomando una única dosis de Strattera®, podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.**

**Población pediátrica para niños de 6 años o mayores y adolescentes**

**Posología para niños/adolescentes hasta 70 kg de peso:**

**El tratamiento con Strattera® se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del escalado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg. En algunos casos podría ser apropiado continuar el tratamiento hasta la edad adulta.**

**Para facilitar la dosificación, Strattera solución Oral, está acompañado de un dispositivo dosificado oral, conteniendo una jeringa de uso oral de 10 mL, marcado en incrementos de 1 mL y un adaptador de prensa en botella.**

**Vía de Administración: Oral**

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

**La Sala considera que se debe incluir en el ítem de Precauciones y Advertencias lo relacionado con el riesgo de Priapismo.**

**Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N90**

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

**3.1.5.6. ACICLOVIR TABLETAS BUCALES MUCOADHESIVAS 50 mg**

Expediente : 20081937  
Radicado : 2014111405  
Fecha : 2014/09/03  
Interesado : Farma de Colombia S.A.  
Fabricante : BioAlliance Pharma

Composición: Cada tableta contiene aciclovir 50 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de disolución bucal

Indicaciones: Aciclovir tabletas mucoadhesivas de disolución bucal, está indicado para el tratamiento de herpes labial recurrente en adultos inmunocompetentes.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir y al concentrado de proteína de leche.

Precauciones y Advertencias:

Poblaciones especiales:

Embarazo: Es categoría B; sólo usar durante el embarazo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.

Parto y trabajo de parto: El uso no ha sido evaluado en este entorno; por lo tanto, la información de prescripción indica que no se debe utilizar en el trabajo de parto.

Madres lactantes: No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Se debe

Acta No. 24 de 2014

Página 313 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tener precaución cuando se administra aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas a una mujer lactante.

Advertencias: La seguridad no se ha estudiado en pacientes inmunosuprimidos

Reacciones adversas:

Ningún paciente tratado con aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas, interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas al medicamento. Se presentó un informe de cefalea severa en un paciente tratado con aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas.

Eventos adversos más comunes:

Los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de los pacientes incluyeron cefalea (1% aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas vs 2% placebo) y dolor en el lugar de aplicación (1% en ambos grupos).

Interacciones: Al ser administrado simultáneamente con Zidovudina o probenecid, se ha encontrado un aumento de los efectos sobre el sistema nervioso central. El probenecid aumenta la vida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática del aciclovir. Existe evidencia que el aciclovir interfiere con el metabolismo de las xantinas, por tanto al ser administrado simultáneamente con teofilina puede aumentar la concentración tisular de esta.

Dosificación y Grupo Etario:

Aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas de 50 mg, debe aplicarse en una sola dosis en la región superior de la encía del incisivo. El comprimido no debe ser aplastado, masticado o ingerido.

La seguridad y eficacia de Aciclovir tabletas bucales mucoadhesivas en pacientes pediátricos no ha sido evaluada. Por lo tanto su uso está recomendado en pacientes adultos (mayores de 18 años)

Administración:

- Aplicar dentro de la primera hora después del inicio de los síntomas prodrómicos (por ejemplo, prurito, enrojecimiento, ardor o sensación de hormigueo) y antes de la aparición de algún signo de lesiones de herpes labial.

- Retirar la tableta del blister e inmediatamente aplicar la tableta con un dedo seco en

Acta No. 24 de 2014

Página 314 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la encía superior, justo por encima del diente incisivo en el mismo lado de la boca en que aparecieron los síntomas.

- Mantenga la tableta en su lugar con una ligera presión sobre el labio superior durante 30 segundos para asegurar la adhesión

- Para mayor comodidad el lado redondeado debe ser colocado sobre la encía superior, pero cualquier lado de la tableta puede ser aplicado sobre la encía.

- Una vez aplicado, el comprimido bucal permanece en su posición y se disuelve gradualmente durante el día

- El paciente puede comer y beber después de la aplicación de la tableta bucal, pero se debe evitar el uso de la goma de mascar y cepillarse los dientes. Si los dientes necesitan ser limpiados mientras la tableta está en su lugar, enjuagar la boca suavemente.

- Si la tableta se desprende de la mucosa en las primeras 6 horas, esta puede ser colocada de nuevo en el mismo sitio. Si la tableta no se adhiere a la mucosa, se debe usar una nueva tableta. Si la tableta se desprende y se tragó dentro de las primeras 6 horas, el paciente debe beber un vaso de agua, y una nueva tableta debe ser colocada en la encía en la zona de la fosa del canino.

- Si el desprendimiento se produce después de 6 horas, no se debe volver a colocar una nueva tableta bucal.

Vía de Administración: Bucal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que los resultados clínicos allegados no permiten concluir sobre una utilidad de la nueva forma farmacéutica en la indicación propuesta.

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. ANALPER FORTE

Expediente : 20082270  
Radicado : 2014115653  
Fecha : 2014/09/11  
Interesado : Laboratorios la Santé S.A  
Fabricante : Laboratorios la Santé S.A

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + naproxeno 250 mg + cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros Aines. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones y Advertencias:

No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros medicamentos.

No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas.

No emplear en menores de 12 años.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial.

Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.

Reacciones adversas:

Para el acetaminofén:

- Dermatológicos: Rash cutáneo.
- Hematológicos: Anemia, discrasias sanguíneas.
- Hepáticos: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.

Para el naproxeno:

- Cardiovasculares: Edema y palpitaciones.
- Sistema Nervioso Central: Cefalea, vértigo, mareo.
- Dermatológicos: Prurito, rash cutáneo, equimosis.
- Metabólicos: Retención de líquidos.
- Gastrointestinales: Dolor abdominal, constipación, náusea, pirosis, dispepsia, diarrea, úlcera péptica y/o hemorragia digestiva.

Para la cafeína:

- Cardiovasculares: Arritmias, taquicardia, palpitaciones anormales, enrojecimiento facial, vasodilatación.
- Sistema Nervioso Central: Agitación, mareo, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- Dermatológicos: Urticaria.
- Gastrointestinales: Gastritis, pirosis.
- Renales: Diuresis

Interacciones:

Para el acetaminofén:

- El acetaminofén puede incrementar los niveles séricos de aripirazol, busulfan, imatinib, prilocaina y vitamina K.
- Los niveles séricos de acetaminofén pueden incrementarse por el alcohol, dasatinib, isoniazida y probenecid.
- Los anticonvulsivantes, barbitúricos y colestiramina pueden disminuir los efectos del acetaminofén.

Para el naproxeno:

Acta No. 24 de 2014

Página 317 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- Evite el uso concomitante con aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, por incremento del riesgo de lesiones pépticas o hemorragias digestivas.
- Naproxeno puede disminuir los efectos de los antihipertensivos y diuréticos.
- Naproxeno puede incrementar los efectos de los anticoagulantes y de los antiagregantes plaquetarios.

Para la cafeína:

- Puede incrementar los efectos de los simpaticomiméticos, el formoterol y el indacaterol.

Los niveles séricos de la cafeína pueden incrementarse con atomoxetina, linezolid, norfloxacin.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: 1 tableta vía oral cada 8 a 12 horas, según la severidad del dolor

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 concentración para el producto de la referencia.

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

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + naproxeno 250 mg + cafeína 65 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:** Analgésico, Antipirético

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes del medicamento o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros Aines. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática moderada y severa. No administrar durante el embarazo en especial

durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert

#### Precauciones y Advertencias:

No debe administrarse junto con otros medicamentos que contengan acetaminofén sólo o en combinación con otros medicamentos.

No consumir simultáneamente con bebidas alcohólicas.

No emplear en menores de 12 años.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca o hipertensión arterial.

Suspender al menos 1-2 días antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

Efectos adversos que afectan el sistema nervioso central como confusión, agitación, alucinaciones, se presentan generalmente con sobredosis; sin embargo, los pacientes ancianos pueden presentar estos efectos con menores dosis que las personas jóvenes.

#### Reacciones adversas:

##### Para el acetaminofén:

- **Dermatológicos:** Rash cutáneo.
- **Hematológicos:** Anemia, discrasias sanguíneas.
- **Hepáticos:** Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.
- **Renales:** Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.

##### Para el naproxeno:

- **Cardiovasculares:** Edema y palpitaciones.
- **Sistema Nervioso Central:** Cefalea, vértigo, mareo.
- **Dermatológicos:** Prurito, rash cutáneo, equimosis.
- **Metabólicos:** Retención de líquidos.
- **Gastrointestinales:** Dolor abdominal, constipación, náusea, pirosis, dispepsia, diarrea, úlcera péptica y/o hemorragia digestiva.

**Para la cafeína:**

- **Cardiovasculares:** Arritmias, taquicardia, palpitaciones anormales, enrojecimiento facial, vasodilatación.
- **Sistema Nervioso Central:** Agitación, mareo, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- **Dermatológicos:** Urticaria.
- **Gastrointestinales:** Gastritis, pirosis.
- **Renales:** Diuresis

**Interacciones:**

**Para el acetaminofén:**

- El acetaminofén puede incrementar los niveles séricos de aripiprazol, busulfan, imatinib, prilocaina y vitamina K.
- Los niveles séricos de acetaminofén pueden incrementarse por el alcohol, dasatinib, isoniazida y probenecid.
- Los anticonvulsivantes, barbitúricos y colestiramina pueden disminuir los efectos del acetaminofén.

**Para el naproxeno:**

- Evite el uso concomitante con aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, por incremento del riesgo de lesiones pépticas o hemorragias digestivas.
- Naproxeno puede disminuir los efectos de los antihipertensivos y diuréticos.
- Naproxeno puede incrementar los efectos de los anticoagulantes y de los antiagregantes plaquetarios.

**Para la cafeína:**

- Puede incrementar los efectos de los simpaticomiméticos, el formoterol y el indacaterol.

Los niveles séricos de la cafeína pueden incrementarse con atomoxetina, linezolid, norfloxacin.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y Niños mayores de 12 años: 1 tableta vía oral cada 8 a 12 horas, según la severidad del dolor

**Vía de Administración:** Oral

**Condición de Venta:** Venta Libre

Acta No. 24 de 2014

Página 320 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

## Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N50

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. ALGIMIDE TABLETAS

Expediente : 58027  
Radicado : 2014119110  
Fecha : 2014/09/17  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S/ Biochem Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemias del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar

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

Trastornos gastrointestinales:

Acta No. 24 de 2014

Página 322 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

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

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Interacciones:

Relacionadas con el acetaminofén:



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

Interacciones potencialmente más relevantes:

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

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

#### Relacionadas con la codeína:

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

#### Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 15 años

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

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

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración, por reformulación para dar respuesta al llamado a revisión de oficio según concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

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

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg + codeína fosfato 15 mg

**Forma farmacéutica:** Tableta

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

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemias del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert

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

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

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

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

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

#### Reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

#### Trastornos generales:

Raras: Malestar

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

#### Trastornos gastrointestinales:

**Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.**

**Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).**

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

**Muy raras: Hipoglucemia.**

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

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

**Trastornos cardíacos:**

**Raras: Hipotensión.**

**Trastornos renales y urinarios:**

**Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).  
Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras o muy raras:**

**Trastornos generales:**

**Raras: Malestar, somnolencia.**

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

**Trastornos gastrointestinales:**

**Raras: Estreñimiento, náuseas.**

**Muy raras: Ictericia,**

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

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

**Interacciones:**

**Relacionadas con el acetaminofén:**

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

#### Interacciones potencialmente más relevantes:

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





## Dosificación y Grupo Etario:

### Adultos y niños mayores de 15 años

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

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

### Vía de Administración: Oral

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

### Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

### 3.1.6.3. ALGIMIDE® F TABLETAS

Expediente : 24032

Radicado : 2014119125

Fecha : 2014/09/17

Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S

Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S/ Biochem Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 30 mg

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemias del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC.

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Acta No. 24 de 2014

Página 332 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Trastornos cardíacos:

Raras: Hipotensión.

Trastornos renales y urinarios:

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

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

Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

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

Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia,

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

Interacciones:

Relacionadas con el acetaminofén:

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

Interacciones potencialmente más relevantes:

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

Acta No. 24 de 2014

Página 334 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Relacionadas con la codeína:

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

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

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

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

Vía de Administración: Oral

Acta No. 24 de 2014

Página 335 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



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:

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, por reformulación para dar respuesta al llamado a revisión de oficio según concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.,.

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

**Composición:** Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg, codeína fosfato 30 mg

**Indicaciones:** Analgésico moderadamente narcótico

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes, adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemias del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión del sistema nervioso. Extrema precaución en pacientes con anoxia, depresión respiratoria, convulsiones, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma, EPOC. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Síndrome de Gilbert

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

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

Acta No. 24 de 2014

Página 336 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

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

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

#### Reacciones adversas:

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

#### Trastornos generales:

Raras: Malestar

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

#### Trastornos gastrointestinales:

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Hipoglucemia.

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

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

**Trastornos cardíacos:**

**Raras:** Hipotensión.

**Trastornos renales y urinarios:**

**Muy raras:** Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (ver sección 4.4).  
**Las reacciones adversas a la codeína son, por lo general, raras o muy raras:**

**Trastornos generales:**

**Raras:** Malestar, somnolencia.

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

**Trastornos gastrointestinales:**

**Raras:** Estreñimiento, náuseas.

**Muy raras:** Ictericia,

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

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

**Interacciones:**

**Relacionadas con el acetaminofén:**

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

**Interacciones potencialmente más relevantes:**

- **Alcohol étílico:** Potenciación de la toxicidad del acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del acetaminofén.

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.
- **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico).
- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos:** disminución de los niveles plasmáticos de acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del acetaminofén así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado:** Disminuye la absorción del acetaminofén cuando se administra inmediatamente después de una sobredosis.
- **Cloranfenicol:** Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida:** Disminución del aclaramiento de acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** Disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domeridona:** Aumentan la absorción del acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid:** Incrementa la semivida plasmática del acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol:** Aumento de los niveles plasmáticos de acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático,
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del acetaminofén en intestino.
- **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento del acetaminofén y formación de metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático  
**Zidovudina:** Aunque se ha descrito una posible potenciación de la



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

#### **3.1.6.4. ANALPER MIGRAÑA**

Expediente : 20074453  
Radicado : 2014031149/2014109320/2014048586  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Galeno Química S.A.  
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada Tableta contiene acetaminofén 325 mg + ácido acetilsalicílico 325 mg + cafeína 65mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico/Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min) 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. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Precauciones y Advertencias: No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto, no se recomienda el uso en pediatría.

Dosificación y Grupo Etario:

Una tableta cada 4 a 6 horas de acuerdo con la severidad del dolor. Adultos mayores de 18 años

Acta No. 24 de 2014

Página 341 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Para el acetaminofén:

- Evítese el uso concomitante con: Pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.
- Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.
- Aunque las dosis ocasionales no tiene efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

Para el ácido acetilsalicílico:

- No se administre concomitantemente con otros anti-inflamatorios no esteroideos.
- Evite su uso concomitantemente con anticoagulantes, metrotexate, trombolíticos y antagonistas de la vitamina K.
- El ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto de los inhibidores de la ECA y los diuréticos de ASA.

Para la cafeína:

- La cafeína puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.
- Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atomoxetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

Efectos Adversos:

- Dermatológicas: Rash cutáneo, prurito.
- Hematológicas: Anemia, discrasias sanguíneas.

Acta No. 24 de 2014

Página 342 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.
- Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico, puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.
- Cardiovascular: Arritmias, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia.
- Sistema nervioso central: Agitación, delirio, ansiedad, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- Gastrointestinales: Úlcera gástrica, gastritis, esofagitis, hematemesis.
- Oculares: Miosis, aumento de la presión intraocular.
- Renales: Diuresis.

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014006793 generado por concepto del Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.6.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.

El interesado indica que mediante radicado 2014048586, se realizó alcance a la solicitud de nueva asociación e inclusión en normas farmacológicas, en el sentido de ajustar la concentración de acetaminofén a 325 mg en cumplimiento del Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

Respecto a la condición de venta, el interesado solicita sea estudiada la solicitud de aprobación de la condición de venta sin fórmula médica en atención a que la composición de Analper Migraña corresponde a la misma o similar asociación de principios activos de productos con Registro vigente, indicados como analgésicos y que actualmente se comercializan con venta libre (ver expedientes 19983165 y 19914092)

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

**Composición:** Cada Tableta contiene acetaminofén 325 mg + ácido acetilsalicílico 325 mg + cafeína 65mg

**Forma farmacéutica:** Tableta

Acta No. 24 de 2014

Página 343 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Indicaciones: Analgésico/Antipirético**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Deterioro de la función hepática. Síndrome de Gilbert.**

**Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min) 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. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.**

**Precauciones y Advertencias: No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto, no se recomienda el uso en pediatría.**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Una tableta cada 4 a 6 horas de acuerdo con la severidad del dolor. Adultos mayores de 18 años**

**Vía de Administración: Oral**

**Interacciones:**

**Para el acetaminofén:**

- Evítese el uso concomitante con: Pimozida.
- Acetaminofén puede incrementar los niveles/efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozida, prilocaina, sorafenib, antagonistas de la vitamina K.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, isoniazida, probenecid, sorafenib.
- Los niveles/efectos de acetaminofén pueden disminuirse por: Anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferon alfa 2b.

- Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce.
- Aunque las dosis ocasionales no tiene efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

**Para el ácido acetilsalicílico:**

- No se administre concomitantemente con otros anti-inflamatorios no esteroideos.
- Evite su uso concomitantemente con anticoagulantes, metrotexate, trombolíticos y antagonistas de la vitamina K.
- El ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto de los inhibidores de la ECA y los diuréticos de ASA.

**Para la cafeína:**

- La cafeína puede incrementar los efectos farmacológicos del formoterol, y los simpaticomiméticos.
- Los efectos farmacológicos de la cafeína pueden incrementarse por el uso concomitante con: Abiraterona, atomoxetina, ciprofloxacina y otras quinolonas, linezolid.

**Efectos Adversos:**

- Dermatológicas: Rash cutáneo, prurito.
- Hematológicas: Anemia, discrasias sanguíneas.
- Hepáticas: Incremento de bilirrubina, fosfatasa alcalina, hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: Aumento de amonio, nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.
- Metabólicas y endocrinas: Puede incrementar el cloruro, ácido úrico, puede disminuir bicarbonato, sodio y calcio.
- Cardiovascular: Arritmias, dolor torácico, palpitaciones, taquicardia.
- Sistema nervioso central: Agitación, delirio, ansiedad, cefalea, insomnio, irritabilidad.
- Gastrointestinales: Úlcera gástrica, gastritis, esofagitis, hematemesis.
- Oculares: Miosis, aumento de la presión intraocular.
- Renales: Diuresis.

**Condición de Venta: Sin fórmula facultativa.**

**Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N50.**

**La Sala recomienda no aceptar el nombre para el producto de la referencia dado que contraviene el decreto 677 de 1995, en su artículo 78, numeral “c) Las que indiquen expresamente la utilización o indicaciones farmacológicas” y puede prestarse a confusiones dado que no es específico para el manejo de la migraña.**

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

### **3.1.6.5. ESMYA® 5 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 20074631  
Radicado : 2014032732/2014119907  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.  
Fabricante : Gedeon Richter Plc.

Composición: Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.

Indicaciones: Tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario

Precauciones y advertencias: El Acetato de Ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticoloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

Anticoncepción: No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan

Acta No. 24 de 2014

Página 346 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de Acetato de Ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de experiencia terapéutica con el Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de Acetato de Ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática, sin embargo, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Uso de otros medicamentos: No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, Eritromicina, zumo de pomelo, Verapamilo) o potentes (por ejemplo, Ketoconazol, Ritonavir, Nefazodona, Itraconazol, Telitromicina, Claritromicina) de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

Pacientes asmáticas: No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.



Cambios en el endometrio: El Acetato de Ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio. Puede producirse un engrosamiento del endometrio. Si el engrosamiento endometrial persiste después de los 3 meses posteriores al cese del tratamiento y tras el regreso de las menstruaciones, puede ser necesario investigar este hecho empleando la práctica clínica habitual, a fin de excluir afecciones subyacentes. En las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio, estos cambios son reversibles tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se recomiendan únicamente dos períodos de tratamiento. Ninguno de los dos períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento.

Patrón menstrual: Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con Acetato de Ulipristal habitualmente produce una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al final del tratamiento.

Fertilidad: Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de Acetato de Ulipristal.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento consta de un comprimido de 5 mg que se debe tomar por vía oral una vez al día durante un período de hasta 3 meses.

Este tratamiento de 3 meses de duración se puede repetir una vez. La repetición del tratamiento debe iniciarse, como pronto, durante la segunda menstruación siguiente a la finalización del primer período de tratamiento.

Los tratamientos deben iniciarse siempre durante la primera semana de menstruación.

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, la duración del tratamiento no debe ser superior a dos períodos de tratamiento de 3 meses cada uno. Si una paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomar Acetato de Ulipristal lo antes posible. Si se ha saltado la dosis durante más de 12 horas, la paciente no debe tomar la dosis faltante, sino, simplemente, debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al Acetato de Ulipristal:

-Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal tiene una estructura tipo esteroide y actúa como modulador selectivo del receptor de la progesterona, ejerciendo efectos predominantemente inhibidores sobre dicho receptor. Por eso, probablemente los anticonceptivos hormonales y los progestágenos reduzcan la eficacia del Acetato de Ulipristal, por acción competitiva sobre el receptor de la progesterona. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos.

- Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Propionato de Eritromicina (500 mg dos veces al día durante 9 días), que es un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 1,2 y por 2,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del Acetato de Ulipristal se multiplicó por 1,5, mientras que la  $C_{MAX}$  del metabolito activo se redujo ( $\times 0,52$ ).

Tras la administración de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 7 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 2 y por 5,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del acetato de ulipristal se multiplicó por 2,4, mientras que la  $C_{MAX}$  del metabolito activo se redujo ( $\times 0,53$ ).

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para la administración de Acetato de Ulipristal a pacientes que reciben, a la vez, tratamiento a base de inhibidores ligeros de la CYP3A4. No se recomienda coadministrar inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal.

- Inductores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Rifampicina (300 mg dos veces al día durante 9 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal y de su metabolito activo se redujeron notablemente (en un 90% o más), y la semivida del Acetato de Ulipristal se redujo 2,2 veces, lo que se corresponde con una reducción aproximada equivalente a una división por 10 de la exposición al Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de Ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

Posibilidad de que el acetato de ulipristal afecte a otros medicamentos:

- Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal puede interferir con la acción de los anticonceptivos hormonales (que contengan sólo progestágenos, dispositivos liberadores de progestágenos o anticonceptivos orales combinados) y de los progestágenos administrados por otros motivos. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos. Durante los 12 días siguientes al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal, no deben tomarse medicamentos que contengan progestágenos.

- Sustratos de la glicoproteína P (GP-p):

De la información obtenida de estudios *in vitro* se desprende que el Acetato de Ulipristal puede ser un inhibidor de la GP-p a concentraciones clínicamente relevantes en la pared gastrointestinal durante la absorción del fármaco. No se ha estudiado la administración simultánea de Acetato de Ulipristal y sustrato de la GP-p, de ahí que no pueda excluirse una interacción.

Se recomienda que en la coadministración de Acetato de Ulipristal y sustratos de la GP-p (por ejemplo, Dabigatrán etexilato, Digoxina, Fexofenadina) se deje pasar un tiempo mínimo de 1,5 horas.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha evaluado la seguridad del Acetato de Ulipristal en 602 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de Acetato de Ulipristal en estudios de fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (80,8%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (93,6%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (99,5%) y remitieron espontáneamente.

Tabla de reacciones adversas:

En base a los datos agrupados de tres estudios de fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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 ( $< 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	REACCIONES ADVERSAS		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales
Trastornos del sistema nervioso Trastornos del oído y del laberinto		Cefalea* Vértigo	Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal náuseas	Hemorragias nasales  Dispepsia sequedad de boca Flatulencia estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Acné Hiperhidrosis Dolor musculoesquelético	Alopecia** Piel seca Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Engrosamiento endometrio*	Hemorragias uterinas* del Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamario	Incontinencia urinaria Metrorragia Ruptura de quistes ováricos Exudado genital Inflamación de las mamas Malestar mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Exploraciones complementarias		Edema Cansancio  Aumento de los niveles de colesterol en sangre	Astenia  Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre Aumento de peso

\*\* el término textual “pérdida ligera de pelo” fue adscrito al término “alopecia”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

- Engrosamiento del endometrio:

En el 10-15% de las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o IRM al final del tratamiento); dicho engrosamiento desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado Acetato de Ulipristal.

- Sofocos:

El 9,8% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con Acetato de Ulipristal y del 0% con el placebo. En el estudio clínico abierto de fase III, el porcentaje de sofocos con el Acetato de Ulipristal fue del 4,3%.

- Cefalea:

El 6,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

- Quistes ováricos:

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,2% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

- Hemorragias uterinas:

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con Acetato de Ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008073 generado por concepto emitido mediante concepto del Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.6.6., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración.
- Inclusion en normas farmacológicas.



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.6.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada comprimido contiene 5 mg de acetato de ulipristal.

**Indicaciones:** Tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

**Embarazo y lactancia.** Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario

**Precauciones y advertencias:** El Acetato de Ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticoloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

**Anticoncepción:** No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

**Insuficiencia renal:** No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de Acetato de Ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

**Insuficiencia hepática:** No se dispone de experiencia terapéutica con el Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de Acetato de Ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática, sin

embargo, no se recomienda utilizar Acetato de Ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

**Uso de otros medicamentos:** No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, Eritromicina, zumo de pomelo, Verapamilo) o potentes (por ejemplo, Ketoconazol, Ritonavir, Nefazodona, Itraconazol, Telitromicina, Claritromicina) de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

**Pacientes asmáticas:** No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

**Cambios en el endometrio:** El Acetato de Ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio. Puede producirse un engrosamiento del endometrio. Si el engrosamiento endometrial persiste después de los 3 meses posteriores al cese del tratamiento y tras el regreso de las menstruaciones, puede ser necesario investigar este hecho empleando la práctica clínica habitual, a fin de excluir afecciones subyacentes. En las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio, estos cambios son reversibles tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se recomiendan únicamente dos períodos de tratamiento. Ninguno de los dos períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento.

**Patrón menstrual:** Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con Acetato de Ulipristal habitualmente produce una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al final del tratamiento.

**Fertilidad:** Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de Acetato de Ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de Acetato de Ulipristal.

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento consta de un comprimido de 5 mg que se debe tomar por vía oral una vez al día durante un período de hasta 3 meses.

Este tratamiento de 3 meses de duración se puede repetir una vez. La repetición del tratamiento debe iniciarse, como pronto, durante la segunda menstruación siguiente a la finalización del primer período de tratamiento.

Los tratamientos deben iniciarse siempre durante la primera semana de menstruación.

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, la duración del tratamiento no debe ser superior a dos períodos de tratamiento de 3 meses cada uno. Si una paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomar Acetato de Ulipristal lo antes posible. Si se ha saltado la dosis durante más de 12 horas, la paciente no debe tomar la dosis faltante, sino, simplemente, debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

**Vía de Administración:** Oral.

**Interacciones:**

**Posibilidad de que otros medicamentos afecten al Acetato de Ulipristal:**

-Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal tiene una estructura tipo esteroide y actúa como modulador selectivo del receptor de la progesterona, ejerciendo efectos predominantemente inhibidores sobre dicho receptor. Por eso, probablemente los anticonceptivos hormonales y los progestágenos reduzcan la eficacia del Acetato de Ulipristal, por acción competitiva sobre el receptor de la progesterona. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos.

- Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Propionato de Eritromicina (500 mg dos veces al día durante 9 días), que es un inhibidor moderado de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 1,2 y por 2,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del Acetato de Ulipristal se multiplicó por 1,5, mientras que la  $C_{MAX}$  del metabolito activo se redujo (x 0,52).

Tras la administración de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 7 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal se multiplicaron por 2 y por 5,9, respectivamente; el AUC del metabolito activo del acetato de ulipristal se multiplicó por 2,4, mientras que la  $C_{MAX}$  del metabolito activo se redujo (x 0,53).

No se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis para la administración de Acetato de Ulipristal a pacientes que reciben, a la vez, tratamiento a base de inhibidores ligeros de la CYP3A4. No se recomienda coadministrar inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 y Acetato de Ulipristal.

- Inductores de la isoenzima CYP3A4:

Tras la administración de Rifampicina (300 mg dos veces al día durante 9 días), que es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, a mujeres sanas voluntarias, la concentración máxima ( $C_{MAX}$ ) y el área bajo la curva (AUC) del Acetato de Ulipristal y de su metabolito activo se redujeron notablemente (en un 90% o más), y la semivida del Acetato de Ulipristal se redujo 2,2 veces, lo que se corresponde con una reducción aproximada equivalente a una división por 10 de la exposición al Acetato de Ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de Acetato de Ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina, Rifabutina, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fosfenitoína, Fenobarbital, Primidona, Hipérico, Efavirenz, Nevirapina, uso prolongado de Ritonavir).

Posibilidad de que el acetato de ulipristal afecte a otros medicamentos:

- Anticonceptivos hormonales:

El Acetato de Ulipristal puede interferir con la acción de los anticonceptivos hormonales (que contengan sólo progestágenos, dispositivos liberadores de progestágenos o anticonceptivos orales combinados) y de los progestágenos

administrados por otros motivos. Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de medicamentos que contengan progestágenos. Durante los 12 días siguientes al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal, no deben tomarse medicamentos que contengan progestágenos.

- **Sustratos de la glicoproteína P (GP-p):**

De la información obtenida de estudios *in vitro* se desprende que el Acetato de Ulipristal puede ser un inhibidor de la GP-p a concentraciones clínicamente relevantes en la pared gastrointestinal durante la absorción del fármaco. No se ha estudiado la administración simultánea de Acetato de Ulipristal y sustrato de la GP-p, de ahí que no pueda excluirse una interacción.

Se recomienda que en la coadministración de Acetato de Ulipristal y sustratos de la GP-p (por ejemplo, Dabigatrán etexilato, Digoxina, Fexofenadina) se deje pasar un tiempo mínimo de 1,5 horas.

**Efectos Adversos:**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Se ha evaluado la seguridad del Acetato de Ulipristal en 602 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de Acetato de Ulipristal en estudios de fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (80,8%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (93,6%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (99,5%) y remitieron espontáneamente.

**Tabla de reacciones adversas:**

En base a los datos agrupados de tres estudios de fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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 ( $< 1/10.000$ ), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	REACCIONES ADVERSAS		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales
Trastornos del sistema nervioso Trastornos del oído y del laberinto		Cefalea* Vértigo	Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal náuseas	Hemorragias nasales Dispepsia sequedad de boca Flatulencia estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Acné Hiperhidrosis Dolor musculoesquelético	Alopecia** Piel seca Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Engrosamiento endometrio*	Hemorragias uterinas* del Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamario	Incontinencia urinaria Metrorragia Ruptura de quistes ováricos Exudado genital Inflamación de las mamas Malestar mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Exploraciones complementarias		Edema Cansancio  Aumento de los niveles de colesterol en sangre	Astenia  Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre Aumento de peso

\*\* el término textual “pérdida ligera de pelo” fue adscrito al término “alopecia”

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

#### - Engrosamiento del endometrio:

En el 10-15% de las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o IRM al final del tratamiento); dicho engrosamiento desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio



histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado Acetato de Ulipristal.

- **Sofocos:**

El 9,8% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Acetato de Ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con Leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con Acetato de Ulipristal y del 0% con el placebo. En el estudio clínico abierto de fase III, el porcentaje de sofocos con el Acetato de Ulipristal fue del 4,3%.

- **Cefalea:**

El 6,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

- **Quistes ováricos:**

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,2% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

- **Hemorragias uterinas:**

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con Acetato de Ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con Acetato de Ulipristal.

**Condición de Venta:** Con fórmula facultativa.

**Norma Farmacológica:** 9.2.3.0.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.**

**3.1.6.6. MONAVRI® XR 500 mg  
MONAVRI® XR 750 mg**

Expediente : 20070411  
Radicado : 2013141644 / 2014074315  
Fecha : 19/05/2014  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : UCB Pharma, SA

**Composición:**

Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Levetiracetam.  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 750mg de Levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Monavri® XR está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia.

Monavri® XR está indicado como terapia de adición en el tratamiento de:

- Las crisis parciales en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia.
- Las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia Mioclónica juvenil.
- En las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con Epilepsia idiopática generalizada

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los componentes de la fórmula

**Precauciones y advertencias: Suspensión del medicamento**

De acuerdo a la práctica clínica actual, si Monavri® XR debe suspenderse se recomienda retirarlo de manera gradual. En adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- Insuficiencia renal:

Acta No. 24 de 2014

Página 361 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración de Monavri® XR a pacientes con insuficiencia renal puede requerir que se ajuste la dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda un estudio de la función renal antes de seleccionar la dosis.

- Suicidio:

Se han reportado suicidios, intentos de suicidio, e ideación suicida en pacientes tratados con levetiracetam, por lo que los pacientes deben ser informados que en caso de presentar cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas, deben avisar inmediatamente a su médico tratante.

- Efectos sobre capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria.

#### Efectos Adversos: Estudios clínicos

##### •Panorama General

Levetiracetam ha sido administrado a más de 3,000 sujetos y pacientes. En estudios clínicos controlados han participado 1,023 pacientes con epilepsia. Los datos de seguridad agrupados de estos estudios conducidos en pacientes adultos demostraron que 46.4% y 42.2% de los pacientes experimentaron reacciones adversas en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente y que 2.4 % y 2 % de los pacientes presentaron efectos adversos serios en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron somnolencia, astenia y mareos.

En el análisis de seguridad, no hubo evidencia de relación dosis –respuesta aunque la incidencia y severidad de reacciones adversas relacionados con el sistema nervioso central disminuyó con el tiempo.

Con monoterapia, el 49.8% de los sujetos experimentaron cuando menos una reacción adversa relacionada con el medicamento. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron fatiga y somnolencia.

## Listado de las Reacciones adversas al medicamento

- Infecciones e infestaciones  
Común: Infección, nasofaringitis
- Trastornos hematológicos  
Común: Trombocitopenia
- Trastornos del metabolismo y nutrición  
Común: Anorexia, aumento de peso
- Trastornos psiquiátricos  
Común: Depresión, hostilidad, agresión, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de la personalidad, pensamientos anormales, labilidad afectiva / cambios bruscos de estado de ánimo, agitación,
- Trastornos del sistema nervioso  
Muy común: Somnolencia  
Común: Convulsiones, trastorno del equilibrio, mareo, temblores, amnesia, pérdida de memoria, coordinación anormal/ ataxia, dolor de cabeza, déficit de atención, hipercinesia,
- Trastornos oftálmicos  
Común: Diplopía, visión borrosa
- Trastornos del oído y del laberinto  
Común: Vértigo
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos  
Común: Tos
- Trastornos gastrointestinales  
Común: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo  
Común: Eczema, prurito, salpullido
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo  
Común: Mialgia

- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:  
Muy común: Astenia/fatiga
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento  
Común: Lesión
- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando se co-administra topiramato con levetiracetam.

En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se suspendió el levetiracetam.

Experiencia postcomercialización

En la experiencia postcomercialización, las alteraciones psiquiátricas o del sistema nervioso son los datos más frecuentemente reportados.

Además de las reacciones adversas reportadas durante el desarrollo de los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos han sido reportados en la experiencia postcomercialización. Los datos son insuficientes para soportar un estimado de su incidencia en la población a ser tratada.

- Trastornos hematológicos y del sistema linfático: Leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos).
- Trastornos psiquiátricos: Suicidio realizado, intento de suicidio, ideación suicida, trastornos sicóticos, comportamiento anormal, alucinación, ira, estado de confusión, ataques de pánico, ansiedad,
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, coreoatetosis, discinesia, letargo
- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis
- Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, insuficiencia hepática
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia
- Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Debilidad muscular
- Pruebas de laboratorio: Prueba de la función hepática anormal, disminución de peso

Dosificación y Grupo Etario: Las tabletas de liberación prolongada deben ser administradas por vía oral, tragadas con líquido.

La dosis diaria para las tabletas de liberación prolongada es una vez al día.

No se recomienda el uso de las tabletas de liberación prolongada de levetiracetam en niños menores de 16 años debido a que no han sido establecidas su seguridad y eficacia.

#### Monoterapia

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez al día la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 1,000 mg una vez al día después de 2 semanas. La dosificación diaria se puede ajustar en incrementos de 500mg cada 2 semanas a una dosis diaria recomendada máxima de 3,000 mg.

#### Terapia de adición

La dosis terapéutica inicial es de 1,000 mg/día. Esta dosis puede ser iniciada desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis diaria puede incrementarse hasta 3,000 mg/día. Los cambios en la dosis pueden hacerse en incrementos o decrementos de 1,000 mg/día cada dos a cuatro semanas.

- Ancianos (desde 65 años):

Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

- Pacientes con insuficiencia renal:

La dosis diaria de Monavri<sup>®</sup> XR debe individualizarse de acuerdo con la función renal. Refiérase a las siguientes tablas y ajuste la dosis como se indica. Para utilizar las tablas de dosificación, es necesario un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Para adultos, el CLcr en ml/min puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

---

Posteriormente, el CLcr es ajustado por el área de superficie corporal (ASC), como sigue:

---



Ajuste de dosis para adultos y adolescentes con insuficiencia renal que pesen 50 kg o más

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min /1.73m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	1000 a 3000 mg/día
Leve	50-79	1000 a 2000 mg/día
Moderado	30-49	500 a 1500 mg/día
Severo	< 30	500 a 1000 mg/día

- Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con Insuficiencia hepática severa, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% en la dosis de mantenimiento diaria cuando la depuración de creatinina es < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

- Medicamentos Antiepilépticos

Los datos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y estos medicamentos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam. Levetiracetam no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato o lamotrigina.

- Probenecid

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe la depuración renal del metabolito primario pero no del levetiracetam. Sin embargo los niveles del metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también la depuración renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato.

- Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Acta No. 24 de 2014

Página 366 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosis diarias de 1,000 mg de levetiracetam no influyen en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modifican los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2,000 mg de levetiracetam no influyeron en la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

- Antiácidos:

No hay resultados disponibles de la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

Alimentos y Bebidas:

El grado de absorción de levetiracetam no se ve alterado por los alimentos aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

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. 03 de 2014, numeral 3.1.6.2, en el sentido de allegar carta certificando que los estudios de biodisponibilidad y disolución se realizaron con la preparación que se desea registrar.

Así mismo se anexa estudio de bioequivalencia de la concentración de 750mg frente a la de 500mg con fin de continuar con el proceso de aprobación:

- Nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de prospecto del producto: información para el usuario CCDS Levetiracetam C2012-027, fecha de revisión Oct 2013

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 24 de 2014

Página 367 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Composición:**

Cada tableta de liberación prolongada contiene 500mg de Levetiracetam.

Cada tableta de liberación prolongada contiene 750mg de Levetiracetam.

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:** Monavri<sup>®</sup> XR está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia.

**Monavri<sup>®</sup> XR está indicado como terapia de adición en el tratamiento de:**

- Las crisis parciales en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia.
- Las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 16 años con Epilepsia Mioclónica juvenil.
- En las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con Epilepsia idiopática generalizada

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los componentes de la fórmula

**Precauciones y advertencias:** Suspensión del medicamento

De acuerdo a la práctica clínica actual, si Monavri<sup>®</sup> XR debe suspenderse se recomienda retirarlo de manera gradual. En adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- **Insuficiencia renal:**

La administración de Monavri<sup>®</sup> XR a pacientes con insuficiencia renal puede requerir que se ajuste la dosis. En los pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda un estudio de la función renal antes de seleccionar la dosis.

- **Suicidio:**

Se han reportado suicidios, intentos de suicidio, e ideación suicida en pacientes tratados con levetiracetam, por lo que los pacientes deben ser informados que en caso de presentar cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas, deben avisar inmediatamente a su médico tratante.

- **Efectos sobre capacidad de conducir y utilizar máquinas:**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej., conducir vehículos o utilizar maquinaria.

**Efectos Adversos: Estudios clínicos**

• **Panorama General**

Levetiracetam ha sido administrado a más de 3,000 sujetos y pacientes. En estudios clínicos controlados han participado 1,023 pacientes con epilepsia. Los datos de seguridad agrupados de estos estudios conducidos en pacientes adultos demostraron que 46.4% y 42.2% de los pacientes experimentaron reacciones adversas en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente y que 2.4 % y 2 % de los pacientes presentaron efectos adversos serios en los grupos con levetiracetam y placebo respectivamente.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron somnolencia, astenia y mareos.

En el análisis de seguridad, no hubo evidencia de relación dosis –respuesta aunque la incidencia y severidad de reacciones adversas relacionados con el sistema nervioso central disminuyó con el tiempo.

Con monoterapia, el 49.8% de los sujetos experimentaron cuando menos una reacción adversa relacionada con el medicamento. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron fatiga y somnolencia.

**Listado de las Reacciones adversas al medicamento**

- **Infecciones e infestaciones**  
Común: Infección, nasofaringitis
- **Trastornos hematológicos**  
Común: Trombocitopenia
- **Trastornos del metabolismo y nutrición**  
Común: Anorexia, aumento de peso

- **Trastornos psiquiátricos**  
**Común:** Depresión, hostilidad, agresión, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de la personalidad, pensamientos anormales, labilidad afectiva / cambios bruscos de estado de ánimo, agitación,
- **Trastornos del sistema nervioso**  
**Muy común:** Somnolencia  
**Común:** Convulsiones, trastorno del equilibrio, mareo, temblores, amnesia, pérdida de memoria, coordinación anormal/ ataxia, dolor de cabeza, déficit de atención, hipercinesia,
- **Trastornos oftálmicos**  
**Común:** Diplopía, visión borrosa
- **Trastornos del oído y del laberinto**  
**Común:** Vértigo
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**  
**Común:** Tos
- **Trastornos gastrointestinales**  
**Común:** Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**  
**Común:** Eczema, prurito, salpullido
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**  
**Común:** Mialgia
- **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:**  
**Muy común:** Astenia/fatiga
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento**  
**Común:** Lesión
- **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**El riesgo de anorexia es mayor cuando se co-administra topiramato con levetiracetam.**

En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se suspendió el levetiracetam.

### Experiencia postcomercialización

En la experiencia postcomercialización, las alteraciones psiquiátricas o del sistema nervioso son los datos más frecuentemente reportados.

Además de las reacciones adversas reportadas durante el desarrollo de los estudios clínicos, los siguientes eventos adversos han sido reportados en la experiencia postcomercialización. Los datos son insuficientes para soportar un estimado de su incidencia en la población a ser tratada.

- Trastornos hematológicos y del sistema linfático: Leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos).
- Trastornos psiquiátricos: Suicidio realizado, intento de suicidio, ideación suicida, trastornos sicóticos, comportamiento anormal, alucinación, ira, estado de confusión, ataques de pánico, ansiedad,
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, coreoatetosis, discinesia, letargo
- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis
- Trastornos hepato biliares: Hepatitis, insuficiencia hepática
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia
- Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Debilidad muscular
- Pruebas de laboratorio: Prueba de la función hepática anormal, disminución de peso

**Dosificación y Grupo Etario:** Las tabletas de liberación prolongada deben ser administradas por vía oral, tragadas con líquido.

La dosis diaria para las tabletas de liberación prolongada es una vez al día.

No se recomienda el uso de las tabletas de liberación prolongada de levetiracetam en niños menores de 16 años debido a que no han sido establecidas su seguridad y eficacia.

### Monoterapia

La dosis inicial recomendada es de 500 mg una vez al día la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 1,000 mg una vez al día después de 2 semanas.

La dosificación diaria se puede ajustar en incrementos de 500mg cada 2 semanas a una dosis diaria recomendada máxima de 3,000 mg.



### Terapia de adición

La dosis terapéutica inicial es de 1,000 mg/día. Esta dosis puede ser iniciada desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis diaria puede incrementarse hasta 3,000 mg/día. Los cambios en la dosis pueden hacerse en incrementos o decrementos de 1,000 mg/día cada dos a cuatro semanas.

- Ancianos (desde 65 años):

Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

- Pacientes con insuficiencia renal:

La dosis diaria de Monavri<sup>®</sup> XR debe individualizarse de acuerdo con la función renal. Refiérase a las siguientes tablas y ajuste la dosis como se indica. Para utilizar las tablas de dosificación, es necesario un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Para adultos, el CLcr en ml/min puede calcularse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

---

Posteriormente, el CLcr es ajustado por el área de superficie corporal (ASC), como sigue:

---

Ajuste de dosis para adultos y adolescentes con insuficiencia renal que pesen 50 kg o más

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min /1.73m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	1000 a 3000 mg/día
Leve	50-79	1000 a 2000 mg/día
Moderado	30-49	500 a 1500 mg/día
Severo	< 30	500 a 1000 mg/día

- **Pacientes con insuficiencia hepática:**

No es necesario hacer un ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con Insuficiencia hepática severa, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% en la dosis de mantenimiento diaria cuando la depuración de creatinina es  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

- **Medicamentos Antiepilépticos**

Los datos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y estos medicamentos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam. Levetiracetam no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato o lamotrigina.

- **Probenecid**

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe la depuración renal del metabolito primario pero no del levetiracetam. Sin embargo los niveles del metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también la depuración renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato.

- **Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:**

Dosis diarias de 1,000 mg de levetiracetam no influyen en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modifican los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2,000 mg de levetiracetam no influyeron en la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

- **Antiácidos:**

No hay resultados disponibles de la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

**Alimentos y Bebidas:**

El grado de absorción de levetiracetam no se ve alterado por los alimentos aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

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

**Norma Farmacológica:** 19.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el prospecto del producto: información para el usuario CCDS Levetiracetam C2012-027, fecha de revisión Oct 2013, para los productos de la referencia.

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

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1. OLIMEL N5E

Expediente : 20033259  
Radicado : 2014116198  
Fecha : 2014/09/11  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.  
Fabricante : Baxter S.A.

Composición:

Acta No. 24 de 2014

Página 374 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada 100 mL: Aceite de soja refinado + aceite de oliva refinados 4g + Alanina 0.476g + Arginina 0.323g + Ácido aspártico 0.095g + Ácido glutámico 0.165g + Glicina 0.228g + Histidina 0.197g + Isoleucina 0.165g. leucina 0.228g + Lisina 0.259g (como acetato de lisina 0.365 g) metionina 0.165g + fenilalanina 0.228g + L-prolina 0.197g + serina 0.130g + treonina 0.165g + triptofano 0.055g + tirosina 0.009g + valina 0.211g + Acetato de sodio trihidratado 0.149g + Cloruro de potasio 0.223g + Cloruro de magnesio hexahidratado 0.081g + Glicerofosfato de sodio monohidratado 0.367g + Glucosa anhidra 11.500 g (como glucosa monohidratado 12.650g) + cloruro de calcio dihidratado 0.051g

Indicaciones: Nutrición parenteral para adultos y niños de más de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: En neonatos prematuros, bebés y niños de menos de 2 años de edad, ya que la relación de calorías-nitrógeno y energía suministrada son inadecuadas.

- Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, o a cualquier otro ingrediente.

- Insuficiencia renal grave o severa y el paciente no está en tratamiento de diálisis u otro tratamiento de hemofiltración.

- Insuficiencia hepática grave.

- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.

- Trastornos graves en la coagulación de la sangre.

- Hiperlipidemia grave.

- Hiperglicemia, donde se requieren más de 6 unidades de insulina/h.

- Alto contenido en sangre de alguno de los electrolitos contenidos en el producto.

- Edema pulmonar agudo, hiperhidratación, falla cardíaca, y deshidratación hipotónica.

- Condiciones inestables tales como las siguientes enfermedades severas o graves: diabetes mellitus no tratable o tratada, shock debido a falla cardíaca inesperada, ataque cardíaco, acidosis metabólica severa, septicemia y coma.

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 versión BE-30-01-939 ccds 402200808

Modificación de Dosificación:

Dosis máxima diaria

Niños entre 2 y 11 años:

Acta No. 24 de 2014

Página 375 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Usualmente la velocidad de flujo es incrementada gradualmente durante la primera hora sin exceder una velocidad máxima de 3,3 mL/kg/hora.

Debido al contenido de fosfatos, la dosis máxima diaria es usualmente 13 mL/kg de peso corporal del paciente.

Como regla general, evite dosis que superen los 3 g/kg/día de aminoácidos y/o 17 g/kg/día de glucosa y/o 3 g/kg/día de lípidos, excepto en casos especiales.

**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 versión BE-30-01-939 ccds 402200808**

**Nueva Dosificación:**  
**Dosis máxima diaria:**

**Niños entre 2 y 11 años:**

Usualmente la velocidad de flujo es incrementada gradualmente durante la primera hora sin exceder una velocidad máxima de 3,3 mL/kg/hora.

Debido al contenido de fosfatos, la dosis máxima diaria es usualmente 13 mL/kg de peso corporal del paciente.

Como regla general, evite dosis que superen los 3 g/kg/día de aminoácidos y/o 17 g/kg/día de glucosa y/o 3 g/kg/día de lípidos, excepto en casos especiales

**3.1.9.2. GALVUS<sup>®</sup> MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA  
GALVUS<sup>®</sup> MET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 50  
mg /1000 mg  
GALVUS<sup>®</sup> MET COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA 50  
mg/850 mg**

Expediente : 20003706 / 19998394 / 19998393  
Radicado : 2014117065 / 2014117068 / 2014117071  
Fecha : 2014/09/12  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Produktions GMBH

Composición:

Acta No. 24 de 2014

Página 376 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada tableta con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

Cada comprimidos recubiertos con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Cada comprimidos recubiertos con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de creatinina > 1.5mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia. Insuficiencia cardíaca congestiva. cetoacidosis diabética. Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Galvus®Met en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función 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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Reacciones adversas
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014

Nueva Dosificación:

Se solicita incluir en Poblaciones especiales:

Acta No. 24 de 2014

Página 377 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



#### Disfunción renal

Puede que sea necesario ajustar la dosis de Galvus Met en los pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min (ello puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault). Galvus Met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Se actualiza el texto en Pacientes geriátricos:

La posología de Galvus Met debe ajustarse según la función renal en los pacientes ancianos

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Se incluye el texto en las contraindicaciones:

#### Disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min

Se actualiza el texto en advertencias y precauciones:

Vigilancia de la función renal:

...las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos.”

- Reacciones Adversas:

Se incluye en Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollares y exfoliativas.

Se actualiza en Lactancia:

No se han realizado estudios con la asociación de los componentes de Galvus Met. La metformina pasa a la leche materna humana, pero no se sabe si la vildagliptina lo hace, por lo que Galvus Met no debe administrarse a mujeres que amamantan.

Se incluye el ítem Fertilidad:

Acta No. 24 de 2014

Página 378 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La administración de dosis de metformina de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente el triple de la dosis diaria máxima recomendada en los seres humanos basándose en comparaciones de la superficie corporal, no afectó la fecundidad de las ratas machos o hembras.

Se incluye en Biotransformación y metabolismo:

Clorhidrato de metformina

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en el ser humano.

Se incluye en datos sobre toxicidad preclínica:

Clorhidrato de metformina:

Se trata de una lesión frecuente y espontánea del aparato reproductor de las ratas y, habida cuenta de los resultados de los estudios de toxicología y carcinogenia, su importancia para los seres humanos es incierta.

**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 en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**

**-Reacciones adversas**

**-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014**

**-Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014**

**Nueva Dosificación:**

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100mg). La dosis inicial recomendada de Galvus Met debe basarse en la enfermedad del paciente y el tratamiento con vildagliptina o clorhidrato de metformina que éste recibiendo en ese momento dicha persona.

**Dosis inicial en pacientes que no han conseguido satisfactorio con vildagliptina en monoterapia**

Tomando como base las dosis iniciales habituales de clorhidrato de metformina – 500 mg dos veces al día (d.v.d)-, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50mg / 500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta el tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial en pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia.

Según la dosis de clorhidrato de metformina que éste en ese momento el paciente; se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg o de 50 mg / 850 mg de 50 mg / 1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial en pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados.

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que éste recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg o de 50 mg / 850 mg o de 50 mg / 1000 mg de Galvus Met.

Dosis inicial en pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético.

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg una vez el día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg / 100 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina.

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se esté administrando en ese momento.

Población destinataria general: Adultos mayores de 18 años.

Población especial:

- Disfunción renal:

Puede que sea necesario ajustar la dosis de Galvus Met en los pacientes con disfunción renal y depuración de creatinina entre 60 y 90 mL/min (ello puede estimarse a partir de la concentración sérica de creatinina usando la fórmula de

Cockcroft – Gault). Galvus Met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 mL/min.

- **Disfunción hepática:**

No se recomienda la administración de Galvus Met a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluyen a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2.5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

- **Pacientes pediátricos:**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

- **Pacientes geriátricos :**

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, y dado que la función renal tiende a disminuir con la edad, esta debe ser objeto de supervisión regular en los ancianos tratados con Galvus Met. La posología de Galvus Met debe ajustarse según la función renal en los pacientes ancianos.

**Modo de administración:**

**Uso oral:**

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

En caso de olvido de una dosis de Galvus Met, esta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde de tomarla. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad:** Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

**Disfunción renal:** Galvus Met está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 mL/min

**Insuficiencia cardiaca congestiva: Galus Met está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que necesiten tratamiento farmacológico.**

**Acidosis metabólica: Galvus Met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda crónica. Incluida la cetoacidosis diabética con o sin coma, La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.**

**Nuevas Advertencias y precauciones:**

#### **Galvus Met**

**Galvus Met no es sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo I o con cetoacidosis diabética.**

#### **Vildagliptina:**

##### **Disfunción hepática:**

**No recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática. Como pueden ser aquellos que presentan cifras de ALT o AST más de 2.5 veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.**

##### **Supervisión de las enzimas hepática:**

**Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Me. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (ISN). Los pacientes que manifiesten ictericia otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento Galvus Met y consultar inmediatamente al**

médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de a función hepática, no se debe volver a administrar Galvus Met.

**Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.**

#### **Insuficiencia cardíaca:**

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardiaca de las clases funcionales I-II de la NYHA revelo que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) preexisten e en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados son concluyentes.

No existen antecedentes de uso de vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional IV de la NYHA, de que no se recomienda su administración en dichos pacientes.

#### **Clorhidrato de metformina:**

#### **Acidosis láctica:**

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos. Como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, a insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

#### **Diagnóstico de acidosis láctica:**

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato >5mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anión gap) y del cociente lactato/piruvato, Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.



## Vigilancia de la función renal:

El clorhidrato o de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Galvus Met debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis con la que se logra un efecto satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal. Como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de Galvus Met se debe evaluar la función renal, las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes función renal normal y al menos dos o cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración norma y en los sujetos ancianos. Además si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

## Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del Clorhidrato de metformina:

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

## Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

Se debe suspender temporalmente la administración de Galvus Met en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. Los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderán temporalmente el tratamiento con Galvus Met antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudara hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

## Estados hipóxicos:

Acta No. 24 de 2014

Página 384 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El choque (shock) cardiovascular, a insuficiencia cardiaca congestiva aguda, e infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con Galvus Met.

#### Intervenciones quirúrgicas:

La administración de Galvus Met debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

#### Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato, Hay que prevenir a los pacientes contra consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo Galvus Met.

#### Disfunción hepática:

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general no debe administrarse Galvus Met a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

#### Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>:

En un 70% de los pacientes, la metformina de Galvus Met se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B<sub>12</sub> sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina B<sub>12</sub>. En los pacientes tratados con Galvus Met es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifestada. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción de vitamina B<sub>12</sub> o calcio) son aparentemente propensas a presentar

concentraciones de vitamina por debajo de lo normal. En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina como mínimo cada dos o tres años.

**Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada**

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cétoacidosis a acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de Galvus Met y adoptar medidas adecuadas.

#### **Hipoglucemia:**

Los pacientes en monoterapia con Galvus Met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

#### **Pérdida de control de la glucemia:**

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio se puede volver a administrar Galvus Met.

#### **Nuevas Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil toxicológico Galvus Met**

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como asociación en dosis libres o fijas.

Se han notificado casos esporádicos de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una frecuencia similar a la de los grupos de comparación. La

mayor proporción de casos se registró cuando la vildagliptina se administró asociada a un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (inhibidor de la ECA). La mayoría de los acontecimientos fueron leves y se solucionaron en el transcurso de tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Los estudios comparativos de hasta 24 semanas de duración, de monoterapia y de tratamiento aditivo, revelaron que la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores el I.SN (presentes en al menos dos mediciones consecutivas o en la última consulta del periodo del tratamiento) eran del 0.2 %, 0.3 %, y 0.2 % con las dosis de vildagliptina de 50 mg d.v.d. y 50 mg d.v.d. y con todos los medicamentos de comparación respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ictericia.

En los ensayos clínicos realizados con la asociación de vildagliptina y metformina el 0.4 % de los pacientes del grupo de 50 mg de vildagliptina u.v.d. más metformina abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en cambio ningún paciente de los grupos de 50 mg de vildagliptina u.v.d. más metformina o del placebo más metformina abandonaron el tratamiento por dichos motivos.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina asociada a metformina (0.9 %) en pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. asociada a metformina (0.5 %) y en los que recibieron el placebo con metformina (0.4 %). No se comunicaron acontecimientos hipoglucémicos graves en los grupos de la vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en biterapia con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como la diarrea y las náuseas. En el programa clínico de monoterapia con vildagliptina ( $n=2264$ ), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg u.v.d, de 50 mg d.v.d., o de 100 mg u.v.d, la frecuencia de diarrea fue del 1.2 %, 3.5 % y 0.8 %, respectivamente, y la de náuseas, del 1.7 %, 3.7 %, y 1.7 %, respectivamente, frente a una frecuencia del

2,9 % de estas dos reacciones adversas con el placebo ( $n=347$ ) y del 26.2 % y 10.3 %, respectivamente, con el clorhidrato de metformina.

Por general, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13.2 % de los pacientes tratados con la asociación de vildagliptina y clorhidrato de metformina y en el 18.1% de los pacientes tratados sólo con clorhidrato de metformina.

### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

A continuación se indica las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron vildagliptina ya sea asociada a la metformina o sola, en los estudios con doble enmascaramiento, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del McDDR y frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato, sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $>1/100$  a  $<1/10$ ); infrecuentes ( $>1/1000$  a  $<1/100$ ); raras ( $>1/1000$  a  $<1/100$ ); muy raras ( $<1/10000$ ).

Tabla 1: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una ( $n=233$ ) o dos veces al día ( $n=183$ ), añadida a un tratamiento con metformina, en comparación con el placebo más metformina en los estudios con doble enmascaramiento.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente      Temblores, mareos, cefalea

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos la vildagliptina se añadió a un tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró en biterapia inicial con metformina.

### Asociación con la insulina

En los ensayos clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina d.v.d. asociada a la insulina (con sin metformina), la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas del 0.3% en el grupo de la vildagliptina y no se registraron abandonos en el grupo de placebo.

En ambos grupos Terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14.0 % en el grupo de a vildagliptina y 16.4 % en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo refirieron episodios de hipoglucemia grave

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo de peso de + 0.6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación de peso en el grupo del placebo).

Tabla 2 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina d.v.d. asociada a insulina (con o sin metformina,  $n=371$ )

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuente	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuente	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuente	Disminución de glucosa en sangre

### Asociación con una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida: en cambio, se notificó un 0.6 % de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5.1 % de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1.9 % de caos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio grave de hipoglucemia.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0.6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0.1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 3 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina d.v.d. asociada a metformina y una SU ( $n=157$ )



Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, temblores
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

## Vildagliptina

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas a la vildagliptina registradas durante los estudios de monoterapia con doble enmascaramiento.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una ( $n=409$ ) o dos veces al día ( $n=1373$ ), en monoterapia, en los estudios con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos
Infrecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Estreñimiento
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Infrecuente	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas con la vildagliptina tuvo una mayor frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró asociado con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia general de abandonos debido a reacciones adversas fue mayor en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina u.v.d (0.2 %) o d.v.d. (0.1%) que en los tratados con placebo (0.6%) o con los fármacos de comparación (0.5%).

En los estudios monoterápicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia, en el 0.5 % (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina, el 0.3 % (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces a día y el 0.2 % (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea fármaco de comparación, o bien el placebo, sin que se registraran acontecimientos graves ni importantes. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra monoterapia.

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

## Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Galvus Met, se han descrito las reacciones adversas siguientes a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida.

- Hepatitis. reversible tras la retirada del medicamento
- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollares y exfoliativa

### Clorhidrato de metformina

En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas a la metformina hasta ahora conocidas.

Tabla 5: Reacciones adversas a la metformina

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente	Falta de apetito
Muy raro	Acidosis láctica
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Disgeusia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente	Fatulencia, náuseas, vómitos, diarrea, abdominalgia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy raro	Hepatitis**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raro	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
<b>Pruebas complementarias</b>	
Muy raro	Menor absorción de vitamina B12*, resultados anormales en las pruebas de la función hepática

\*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy ocasionalmente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B<sub>12</sub>, que por lo general carece de importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha etiología en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

\*\*Se han descrito casos aislados de anomalías hepáticas o hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

### 3.1.9.3. HIDRASOL 45 mEq CON ZINC

Expediente : 20071540  
 Radicado : 14091988  
 Fecha : 17/09/2014  
 Interesado : Cooperativa Nacional de Droguistas Detallistas - Copidrogas

Composición: Cada 100 mL contiene cloruro de sodio 207.6 mg, citrato de potasio (monohidratado) 216.0 mg, gluconato de zinc 6.1 mg, glucosa monohidratada (dextrosa monohidratada) 2.75 g, citrato de sodio (dihidratado) 94 mg

Forma farmacéutica : Solución oral

Indicaciones: Hidrasol 45meq con zinc está indicado para ayudar a tratar la deshidratación por diarrea leve o moderada. Pedialyte® 45 meq con zinc repone los electrolitos y agua para ayudar al niño a sentirse mejor rápidamente. Pedialyte® contiene zinc para ayudar a reponer el zinc perdido durante la diarrea.

Contraindicaciones : No usar en deshidratación severa. Hidrasol 45meq con zinc está contraindicado en pacientes con vómito intratable, íleo adinámico, insuficiencia renal, obstrucción intestinal, perforación intestinal.

Precauciones y advertencias: No lo consuma si el sello protector está roto. Una vez abierto el envase, consúmase el contenido dentro de las 24 horas siguientes y deséchese el sobrante. Durante el embarazo o período de lactancia consulte al médico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si el cuadro de dosificación consignado en Acta No. 49 de 2010, numeral 3.1.9.5, para un producto que contiene 60meq de Zinc, aplica para el producto de la referencia que contiene 45meq de zinc, o en tal caso, indicar la dosificación recomendada para el producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la dosificación para el producto de la referencia, (concentración de 45 mEq) debe quedar así:

**“Para niños menores de un año consulte a su médico. Para niños de un año o mayores, ofrezca en intervalos de 1 a 4 horas. El niño requerirá de 1 a 2 litros del producto al día mientras la diarrea persista por mas de 24 horas, consulte a su médico”**

**3.1.9.4. ELIQUIS® 2.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
ELIQUIS® 5 mg**

Expediente : 20040898/20056956

Radicado : 2014120761/2014120763

Acta No. 24 de 2014

Página 392 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixaban 2,5 mg  
Cada tableta recubierta contiene apixaban 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Eliquis® 2.5 mg Tabletas recubiertas: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Eliquis® 5 mg: Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

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
- Inserto versión CCDS 27 de Junio de 2014
- Información para prescribir versión CCDS 27 de Junio de 2014

Nueva Dosificación:

- Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2.5 mg tomados vía oral dos veces al día, la dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

Acta No. 24 de 2014

Página 393 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.
- En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV  
En pacientes con al menos 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es 2,5 mg dos veces al día.”

- Modificación de Indicaciones:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV).

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con al menos dos de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).”

**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, con el fin de unificar la indicación para las presentaciones de 2,5 mg y 5 mg, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto versión CCDS 27 de Junio de 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS 27 de Junio de 2014**

Acta No. 24 de 2014

Página 394 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

### Nueva Dosificación:

- Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2.5 mg tomados vía oral dos veces al día, la dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.
- Para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.
- En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV  
En pacientes con al menos 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es 2,5 mg dos veces al día.”

### Nuevas Indicaciones:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV).

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con al menos dos de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).”



### 3.1.9.5. MAXTIME GEL

Expediente : 20014769  
Radicado : 2014030920  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : LaFrancol S.A.S

Composición: Cada 100 g de gel contiene 2.5 g de lidocaína, 2.5 g de prilocaína

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Anestésico tópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la lidocaína, prilocaína o a cualquiera de los componentes. Precauciones y advertencias: evítese el contacto con los ojos; evítese la aplicación en áreas de la piel de niños con dermatitis atópica.

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 posología propuesta por el interesado en los artes de material de envase y empaque "Modo de uso: Aplique cantidad suficiente para cubrir el área afectada o según prescripción médica".

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el producto es de venta libre, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, así: Aplique cantidad suficiente para cubrir el área afectada. Deje en contacto con la piel por lo menos una hora y máximo por 5 horas.

### 3.1.9.6. ARCOLANE® CHAMPU

Expediente : 228338  
Radicado : 2013128499 / 2014087574  
Fecha : 2014/08/21  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL contienen 2 g de Ketoconazol

Acta No. 24 de 2014

Página 396 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Emulsión (shampoo)

Indicaciones: Antimicótico del cuero cabelludo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al 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 conceptuar sobre la siguiente posología para incluir en etiquetas allegada por el interesado mediante escrito con radicado No. 2014087574 de 17/07/2014, en respuesta al auto No. 2014004035 de 16/05/2014: Dermatitis seborreica: 2 veces por semana durante 2 a 4 semanas.

Para Pityriasis versicolor, el champú al 2 %, debe ser usado una (1) vez al día hasta por cinco (5) días. Para profilaxis puede ser usado una (1) vez al día por máximo 3 días, antes de exponerse al sol.

Para profilaxis de la dermatitis seborreica debe ser usado una (1) vez cada semana o cada dos semanas.

Teniendo en cuenta que la indicación aprobada a la fecha es como antimicótico del cuero cabelludo, la posología para el producto (el cual está incluido dentro del listado de los medicamentos de venta libre –OTC) sería únicamente la siguiente: Para Pityriasis versicolor, el champú al 2 %, debe ser usado una (1) vez al día hasta por cinco (5) días. Para profilaxis puede ser usado una (1) vez al día por máximo 3 días, antes de exponerse al sol.

O también debe incluirse lo correspondiente a la dermatitis seborreica y a su profilaxis, quedando la posología de la siguiente forma: Para Pityriasis versicolor, el champú al 2 %, debe ser usado una (1) vez al día hasta por cinco (5) días y para su profilaxis puede ser usado una (1) vez al día por máximo 3 días, antes de exponerse al sol. Para dermatitis seborreica: dos (2) veces por semana durante 2 a 4 semanas y para su profilaxis debe ser usado una (1) vez cada semana o cada dos semanas.

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

**Indicaciones: Antimicótico del cuero cabelludo**

Acta No. 24 de 2014

Página 397 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Posología: Dermatitis seborreica dos veces por semana durante dos a cuatro semanas**

### 3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

3.1.11.1. ENOXALOW® 20 mg  
              ENOXALOW® 40 mg  
              ENOXALOW® 60 mg  
              ENOXALOW® 80 mg

Expediente : 20007984 / 20007986 / 20007988 / 20007990  
Radicado : 2014104449 / 2014104450 / 2014104451 / 2014104452  
Fecha : 21/08/2014  
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición:

Cada 0.2mL contiene 20mg de enoxaparina Sódica  
Cada 0.4mL contiene 40mg de enoxaparina Sódica  
Cada 0.6mL contiene 60mg de enoxaparina Sódica  
Cada 0.8mL contiene 80mg de enoxaparina Sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, portadores de endocarditis y prótesis valvular, trombocitopenia en pacientes con prueba de agregación positiva in vitro en la presencia de enoxaparina, úlcera gastroduodenal activa, accidente cerebrovascular reciente, asociación con agentes antiplaquetarios y

antiinflamatorios no hormonales. No administrar enoxaparina sódica por vía intramuscular. Pacientes con alto riesgo de hemorragia.

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:

- Nueva vía de Administración
- Información para prescribir versión 7000183-03

- Nueva vía de Administración:

Enoxalow 20 – SC/ IV  
Enoxalow 40 – SC/IV  
Enoxalow 60 – SC/IV  
Enoxalow 80 – SC/IV

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

- Modificación de la vía de Administración
- Información para prescribir versión 7000183-03

**Nueva Vía de Administración:**

Enoxalow 20 – Subcutánea / Intravenosa  
Enoxalow 40 – Subcutánea / Intravenosa  
Enoxalow 60 – Subcutánea / Intravenosa  
Enoxalow 80 – Subcutánea / Intravenosa

Se le recuerda al interesado que se debe allegar la información de manera legible, para facilitar el estudio por parte de la Sala.

### 3.1.11.2. NOVORAPID 100 UI/mL

Expediente : 19910693  
Radicado : 2013065381

Acta No. 24 de 2014

Página 399 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fecha : 2014/09/15  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene Insulina aspartato (origen ADN recombinante, *saccharomyces cerevisiae*) una unidad de insulina aspartato corresponde a 6 NMOL, equivalente a 0,035mg de sal-libre de insulina aspartato anhidro 0,035mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

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

El 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 la vía de administración IV a la ya existente subcutánea para el producto de la referencia, según información bajo radicado 2014062011 del 23/05/2014.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva vía de administración para el producto de la referencia, quedando así:

**Nueva Vía de Administración: Subcutánea / Intravenosa**

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. GLUCOPHAGE 500 mg TABLETAS

Expediente : 59501  
Radicado : 2014118879  
Fecha : 2014/09/17  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Merk Sante SAS

Acta No. 24 de 2014

Página 400 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta contiene metformina hidrocloreuro 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes, cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto), condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados, enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock, cirugía mayor electiva, insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos del un proceso alternativo de manufactura para continuar con el trámite de renovación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución a 3 pHs entre los dos procesos de manufactura (el aprobado y el propuesto), con la respectiva validación de la metodología analítica.

### 3.2.2. PROPAFENONA COMPRIMIDOS 150 mg

Expediente : 20082404  
Radicado : 2014117646  
Fecha : 2014/09/15  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.  
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia

Composición: Cada tableta contiene propafenona 150 mg

Acta No. 24 de 2014

Página 401 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de todas las formas extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardias y taquiarritmias ventriculares, supraventriculares. Síndrome W.P.W

Contraindicaciones y Advertencias: Insuficiencia cardíaca manifiesta. Shock cardiogénico (excepto cuando la causa sea la arritmia), bradicardia severa, trastornos preexistentes de la conducción sinoauricular, auriculoventricular, e intraventricular, síndrome del nódulo sinusal, enfermedades pulmonares obstructivas graves, trastornos manifiestos del metabolismo electrolítico, hipotensión lineada. Hipersensibilidad a la propafenona, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en caso de disfunción hepática y/o renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación comparativa de perfiles de propafenona 150 mg versus el producto innovador como evidencia del mecanismo de absorción del activo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el principio activo encuentra en el grupo II de la Clasificación Biofarmacéutica, es decir que es de baja solubilidad y alta permeabilidad, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, la Sala considera que el interesado debe presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el innovador.

### 3.2.3. GLUCOPHAGE 850 mg TABLETAS LACADAS

Expediente : 59502  
Radicado : 2014118889  
Fecha : 2014/09/17  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Merck Sante

Composición: Cada tableta lacada contiene metformina hidrocloreuro 850 mg equivalente a 662,9 mg de metformina base

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 24 de 2014

Página 402 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: 1. Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, choque, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock.
- Cirugía mayor electiva.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol y alcoholismo

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con el proceso de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución a 3 pHs entre los dos procesos de manufactura (el aprobado y el propuesto), con la respectiva validación de la metodología analítica.

### 3.2.4. ÁCIDO VALPRÓICO

Expediente : 20081523  
Radicado : 2014106654  
Fecha : 2014/08/26  
Interesado : Memphis Products S.A.  
Fabricante : Memphis Products S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene valproato de sodio equivalente a ácido valproico 5,00 g

Acta No. 24 de 2014

Página 403 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: El ácido Valproico es un agente antiepiléptico de amplio espectro, está indicado como medicamento de primera elección en crisis generalizadas, ausencia, epilepsia mioclónica juvenil, convulsiones tónico-clónicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad hepática, niños menores de dos años con retardo mental o enfermedad cerebral orgánica, discrasias sanguíneas, embarazo y lactancia. Puede producir somnolencia y potenciar otros depresores del SNC. Se recomienda evitar actividades que requieran ánimo vigilante. Existe el riesgo de bajas puntuaciones en pruebas cognitivas en niños cuyas madres toman este medicamento o productos relacionados con el ácido Valproico (anticonvulsivante) durante el embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del perfil de disolución para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que la forma farmacéutica solicitada es solución oral, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que no es necesaria la presentación de estudios farmacocinéticos como requisito previo a la obtención del registro.

### 3.2.5. VALSUP 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 45913  
Radicado : 2014104324  
Fecha : 2014/08/21  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene valproato de sodio equivalente a ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Acta No. 24 de 2014

Página 404 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de los perfiles de disolución para continuar con la aprobación de la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo con lo contemplado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1., y en la circular 600-5724-14 los productos nuevos o renovaciones cuyo principio activo corresponda a valproato sódico deben presentar estudios de bioequivalencia frente al innovador establecido, en este caso Valcote® 500 mg tabletas recubiertas.

Por otro lado tratándose de un principio activo de baja solubilidad y alta permeabilidad (grupo II de la clasificación biofarmacéutica), no se contempla la bioxención es decir que es necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia in vivo.

### 3.2.6. BETOPROLOL® 50 mg TABLETAS

Expediente : 50707  
Radicado : 2014022452/2014109215  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.  
Fabricante : Ropsohn Laboratorios Ltda.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 201400006669 generado por concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.2.1., en el sentido de desistir de la solicitud de estudio de evaluación farmacológica, para el producto de la referencia bajo radicado No. 2014022452.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la solicitud con radicado No. 2014022452 y procede de conformidad.

Acta No. 24 de 2014

Página 405 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

### 3.2.7. METOTREXATO TABLETAS 2,5 mg

Expediente : 20062852  
Radicado : 2014038059/2014114785  
Fecha : 2014/09/10  
Interesado : Ropsohn Therapeutics Ltda.  
Fabricante : Naprod Life Sciences Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene metotrexato 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático / renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014008065 emitido por concepto del Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.1., 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 presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.2.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia, frente al comparador establecido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1.

### 3.2.8. CIRCADIN 2 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20070927  
Radicado : 2014102963  
Fecha : 2014/08/19  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Swissco Services AG

Acta No. 24 de 2014

Página 406 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada

Indicaciones: Circadin está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

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

Precauciones y Advertencias: Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Circadin en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: En ensayos clínicos (en los que un total de 1.361 pacientes recibieron Circadin y 1.247 recibieron placebo), el 37,0% de los pacientes en tratamiento con Circadin notificaron una reacción adversa en comparación con el 31,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con Circadin (8,21 con placebo frente a 3,17 con Circadin). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, faringitis, dolor de espalda y astenia, según la definición del MedDRA, tanto en el grupo que recibió Circadin como en el grupo placebo.

Se ha notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos, definidas como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el tratamiento. Un total del 6,9% de los sujetos tratados con Circadin notificaron una reacción adversa, frente al 5,9% de los que recibieron placebo. Aquí sólo se han recogido las reacciones adversas observadas en los sujetos con una frecuencia igual o mayor que con placebo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones				Herpes zoster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipertrigliceridemia,
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales,	Alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto de madrugada, aumento de la libido,
Trastornos del sistema nervioso			Migraña, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia	deterioro de la memoria, trastornos de la atención, mala calidad del sueño, parestesia
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo.
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo posicional, vértigo
Trastornos vasculares				Sofocos
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca	trastornos gastrointestinales, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, sialorrea,

Acta No. 24 de 2014

Página 408 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

				halitosis,
Trastornos hepato biliares			Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hiperhidrosis	Eczema, eritema, exantema pruriginoso, prurito, piel seca, alteraciones de las uñas, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Calambres musculares, dolor de cuello
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia,	Cansancio,
Exploraciones complementarias			aumento de peso	

Interacciones:

Interacciones Farmacocinéticas:

- Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.
- La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor

Acta No. 24 de 2014

Página 409 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

de AUC y por 12 el de C<sub>máx</sub>) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse.

- Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.
- El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina.
- Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.
- Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiacepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de Circadin, o viceversa.

#### Interacciones farmacodinámicas:

- No debe ingerirse alcohol junto con Circadin, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño.
- Circadin puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiacepinas y de los hipnóticos no benzodiacepínicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre Circadin y zolpidem una hora después de su administración conjunta. La administración concomitante causó una mayor alteración de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia.
- En varios estudios se ha administrado Circadin conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de Circadin aumentó la sensación de

Acta No. 24 de 2014

Página 410 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de “confusión mental” en comparación con la tioridazina en monoterapia.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Vía Oral. Los comprimidos deben tragarse enteros.

La dosis recomendada es de 2mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Se continuará con esta pauta de dosificación durante tres meses.

#### Uso en niños:

Circadin no está recomendado para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Insuficiencia renal:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución.

#### Insuficiencia hepática:

No hay experiencia de uso de Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de la melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con insuficiencia hepática.

#### 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
- Evaluación de los estudios farmacocinéticos

Acta No. 24 de 2014

Página 411 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

**Composición:** Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de melatonina.

**Forma farmacéutica:** Comprimidos de liberación prolongada

**Indicaciones:** Circadin está indicado, en monoterapia, para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años.

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

**Precauciones y Advertencias:** Circadin puede causar somnolencia, por lo que el producto debe utilizarse con precaución si existe la posibilidad de que los efectos de la somnolencia se asocien a un riesgo para la seguridad.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Circadin en sujetos con enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Los pacientes que presenten intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

**Reacciones adversas:** En ensayos clínicos (en los que un total de 1.361 pacientes recibieron Circadin y 1.247 recibieron placebo), el 37,0% de los pacientes en tratamiento con Circadin notificaron una reacción adversa en comparación con el 31,8% de los tratados con placebo. Cuando se compara la tasa de pacientes que presentaron reacciones adversas por 100 semanas-paciente, se observa una tasa superior con placebo que con Circadin (8,21 con placebo frente a 3,17 con Circadin). Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, faringitis, dolor de espalda y astenia, según la definición del MedDRA, tanto en el grupo que recibió Circadin como en el grupo placebo.

Se ha notificado las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos, definidas como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el tratamiento. Un total del 6,9% de los sujetos tratados con Circadin notificaron una reacción adversa, frente al 5,9% de los que recibieron placebo. Aquí sólo se han recogido las reacciones adversas observadas en los sujetos con una frecuencia igual o mayor que con placebo.

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

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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones				Herpes zoster
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipertrigliceridemia,
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, insomnio, sueños anormales,	Alteración del estado de ánimo, agresividad, agitación, llanto, despertar de madrugada, aumento de la libido,
Trastornos del sistema nervioso			Migraña, hiperactividad psicomotriz, mareos, somnolencia	deterioro de la memoria, trastornos de la atención, mala calidad del sueño, parestesia
Trastornos oculares				Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, aumento del lagrimeo.
Trastornos del oído y				Vértigo posicional,



del laberinto				vértigo
Trastornos vasculares				Sofocos
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca	trastornos gastrointestinales, malestar digestivo, vómitos, ruidos intestinales anómalos, flatulencia, sialorrea, halitosis,
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hiperhidrosis	Eczema, eritema, exantema pruriginoso, prurito, piel seca, alteraciones de las uñas, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Calambres musculares, dolor de cuello
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Astenia,	Cansancio,
Exploraciones complementarias			aumento de peso	

### Interacciones:

### Interacciones Farmacocinéticas:

- Se ha observado que la melatonina induce el CYP3A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La inducción, si se produce, podría provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos administrados de forma concomitante.
- La melatonina no induce las enzimas del CYP1A *in vitro* a concentraciones superiores a la terapéutica. Por tanto, es probable que las interacciones entre

Acta No. 24 de 2014

Página 414 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la melatonina y otros principios activos, como consecuencia del efecto que ejerce aquélla sobre las enzimas del CYP1A, no sean relevantes.

- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- El metabolismo de la melatonina está mediado fundamentalmente por enzimas del CYP1A. Por tanto, pueden producirse interacciones entre la melatonina y otros principios activos como consecuencia de su efecto sobre el CYP1A.
- Hay que extremar la precaución en los pacientes en tratamiento con fluvoxamina dado que incrementa las concentraciones de melatonina (multiplica por 17 el valor de AUC y por 12 el de  $C_{m\acute{a}x}$ ) al inhibir su metabolismo por medio de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Esta combinación debe evitarse.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con 5- u 8-metoxipsoraleno (5 y 8-MOP) ya que aumenta la concentración de melatonina al inhibir su metabolismo.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con cimetidina, un inhibidor del CYP2D, que aumenta la concentración plasmática de melatonina por inhibir su metabolismo.
- El consumo de tabaco puede reducir la concentración de melatonina debido a la inducción del CYP1A2.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con estrógenos (por ejemplo, hormonas anticonceptivas o de sustitución) ya que aumentan la concentración de melatonina inhibiendo su metabolismo por parte de los sistemas CYP1A1 y CYP1A2.
- Los inhibidores del CYP1A2, como las quinolonas, pueden provocar aumento de la exposición a la melatonina.
- Los inductores del CYP1A2, como la carbamazepina o la rifampicina, pueden reducir la concentración plasmática de melatonina.
- Hay abundantes datos bibliográficos sobre el efecto de los agonistas y antagonistas adrenérgicos, los agonistas y antagonistas opiáceos, los antidepresivos, los inhibidores de las prostaglandinas, las benzodiazepinas, el triptófano y el alcohol sobre la concentración endógena de melatonina. No se ha estudiado si estos principios activos interfieren o no con los efectos dinámicos o cinéticos de Circadin, o viceversa.

#### Interacciones farmacodinámicas:

- **No debe ingerirse alcohol junto con Circadin, ya que reduce la eficacia del medicamento en el sueño.**

Acta No. 24 de 2014

Página 415 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- **Circadin puede potenciar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y de los hipnóticos no benzodiazepínicos, tales como el zaleplón, el zolpidem y la zopiclona. En un ensayo clínico se obtuvieron indicios claros de una interacción farmacodinámica transitoria entre Circadin y zolpidem una hora después de su administración conjunta. La administración concomitante causó una mayor alteración de la atención, la memoria y la coordinación, en comparación con el zolpidem en monoterapia.**
- **En varios estudios se ha administrado Circadin conjuntamente con tioridazina e imipramina, principios activos que afectan al sistema nervioso central. No se observaron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica en ningún caso. Sin embargo, la administración conjunta de Circadin aumentó la sensación de tranquilidad y la dificultad para realizar tareas en comparación con la imipramina en monoterapia, e incrementó la sensación de “confusión mental” en comparación con la tioridazina en monoterapia.**

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

**Vía Oral. Los comprimidos deben tragarse enteros.**

**La dosis recomendada es de 2mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Se continuará con esta pauta de dosificación durante tres meses.**

#### **Uso en niños:**

**Circadin no está recomendado para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.**

#### **Insuficiencia renal:**

**No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina. La administración de melatonina a estos pacientes debe hacerse con precaución.**

#### **Insuficiencia hepática:**

**No hay experiencia de uso de Circadin en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos publicados muestran un notable aumento de la concentración de la melatonina endógena en las horas diurnas debido al menor aclaramiento en los pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda Circadin en pacientes con insuficiencia hepática.**

**Vía de Administración: Oral**

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

**Norma Farmacológica: 19.17.1.0.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.**

### **3.2.9. LAMOTRIGINA 100 mg TABLETAS**

Expediente : 20081714  
Radicado : 2014108949  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Actifarma S.A  
Fabricante : Blisteco S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene lamotrigina 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas masticables

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del medicamento puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del estudio farmacocinético – perfil de disolución, en el sentido que sean aprobados, para poder dar inicio al proceso de Registro Sanitario 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 presentar estudios farmacocinéticos in vivo comparativos con el innovador, para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que:

- El fármaco pertenece al grupo clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica, los perfiles de disolución allegados no son suficientes.
- La presencia de manitol puede alterar las propiedades farmacocinéticas del producto, especialmente en el proceso de absorción, y dado que no es posible establecer in vitro el efecto potencial del excipiente es necesario demostrar la similitud frente al innovador por medio de un estudio in vivo.

Se le recuerda al interesado que para cualquier estudio farmacocinético presentado debe allegarse la validación de la metodología bioanalítica completa, asegurando su legibilidad, incluyendo certificados de análisis (para verificar assay), tamaño de lote del cual provienen las muestras usadas en el ensayo y certificados de los estándares empleados.

### 3.2.10. CAPECITABINA 150 mg CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20074690  
Radicado : 2014033011/2014120072  
Fecha : 2014/09/18  
Interesado : Laboratorios Normon S.A.  
Fabricante : Haupt pharma AG.

Composición:

- Cada tableta contiene 150 mg de capecitabina
- Cada tableta contiene 500 mg de capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Cáncer de mama: la biterapia con Capecitabina y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. La Capecitabina está indicada, además como

Acta No. 24 de 2014

Página 418 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal: La Capecitabina está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. La Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico: La Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Historia de reacciones severas e inesperadas a terapia con fluoropirimidina. Hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de los excipientes o fluorouracilo. En pacientes con deficiencia conocida de dihiropirimidina deshidrogenasa (DPD). Durante el embarazo y la lactancia. En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia severas. En pacientes con daño hepático severo. En pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina por debajo de 30mL/min). Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina. Si existen contraindicaciones a alguno de los agentes en el régimen combinado, no se debe usar dicho agente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2014006838, generado por concepto del Acta No. 09 de 2014, numeral 3.2.4., para continuar con la evaluación de los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.2.4., 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 Xeloda de Roche, para la concentración de 150 mg y 500 mg.

### 3.2.11. VULSIVAN 400 mg TABLETAS

Expediente : 45909  
Radicado : 2014119112  
Fecha : 2014/09/17  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene carbamazepina 400 mg

Acta No. 24 de 2014

Página 419 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maníaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe suministrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Precaución en glaucoma, enfermedad cardiovascular y trastornos sanguíneos. Aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los perfiles de disolución para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.11.1. y a que el principio activo carbamazepina pertenece al grupo II del sistema de clasificación biofarmacéutica, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios de Bioequivalencia in vivo frente al comparador establecido en dicha Acta.

### 3.2.12. PROLERTUS®

Expediente : 20072707  
Radicado : 2014009978  
Fecha : 04/02/2014  
Interesado : Industria Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.  
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene diclofenaco colestiramina 140 mg equivalente a 75 mg de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Artritis Aguda (incluida gota) , Artritis Crónica,, Especialmente Artritis Reumatoide poliartritis crónica, Espondilitis anquilopoyetica (enfermedad de bechterew). Estados irritativos en los casos de enfermedades degenerativas de las

Acta No. 24 de 2014

Página 420 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

articulaciones y de la columna vertebral (Artrosis activas y espondiloartrosis, síndrome cervical, lumbalgias, isquialgias) Dolor postraumático y post operatorio e inflamación.

Contraindicaciones: Úlcera gástrica o intestinal existentes, heces sangrantes o negras. Trastornos hematopoyéticos inexplicables, embarazadas durante los últimos tres meses del embarazo, niños adolescentes.

Advertencias: El producto no deberá utilizarse en caso de: Hipersensibilidad conocida (por ej. En forma de erupción cutánea o de trastornos respiratorios) a la sustancia activa diclofenaco, a la colestiramina o algún excipiente. Hipersensibilidad conocida (por ej. En forma de erupción cutánea o de trastornos respiratorios) a la sustancia activa diclofenaco, a la colestiramina o algún excipiente al ácido acétil salicílico o a otros calmantes antiinflamatorios y antirreumáticos.

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

- Evaluación del estudio de biodisponibilidad para el producto de referencia, aclarando que en México el producto recibe el nombre de Lertus®
- Se ratifique tanto la forma farmacéutica “Capsulas de liberación prolongada” como la norma Farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, como evidencia del sistema de entrega.

Adicionalmente, la Sala informa que la forma farmacéutica para el producto de la referencia es “Capsulas de liberación prolongada” y la Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

### 3.2.13. CARPROL LS 100 mg TABLETA DE LIBERACION SOSTENIDA

Expediente : 20056849  
Radicado : 2013095252  
Fecha : 2013/08/26

Acta No. 24 de 2014

Página 421 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

Composición: Cada tableta contiene 95.3 mg de metoprolol succinato equivalente a metoprolol tartrato 100,00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular. Tratamiento del infarto agudo de miocardio y terapia post-infarto, profilaxis de la migraña, falla cardiaca.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y sus derivados, bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado, falla cardiaca no compensada, bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de seno enfermo, shock cardiogénico, desorden circulatorio arterial periférico severo, asma bronquial, broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, embarazo y lactancia. La interrupción abrupta del medicamento debe evitarse.

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 los estudios farmacocinéticos comparativos (perfiles de disolución) para el producto de la referencia. Estos se realizan entre el fabricante aprobado el cual es Farmatech S.A. con domicilio en Medellín-Antioquia y la Universidad de Antioquia, esta última se quiere adicionar como fabricante alterno para el producto Caprol LS 100 mg tabletas de liberación sostenida

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución allegados entre el fabricante aprobado Farmatech S.A. con domicilio en Medellín-Antioquia y la Universidad de Antioquia como fabricante alterno para el producto de la referencia.

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.3.1. MOTRIN® 400 mg MOTRIN® 600 mg MOTRIN® 800 mg TABLETAS RECUBIERTAS MOTRIN® 800 mg RETARD

Acta No. 24 de 2014

Página 422 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 19900510 / 19900511 / 31330 / 40514  
Radicado : 2014118458 / 2014118460 / 2014118461 / 2014118463  
Fecha : 2014/09/16  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400 mg de ibuprofeno  
Cada tableta recubierta contiene 600 mg de ibuprofeno  
Cada tableta recubierta contiene 800 mg de ibuprofeno  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 800 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta, tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

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

- Modificación de Indicaciones
- Información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de Junio 18 de 2014

Nuevas indicaciones: "Indicaciones: Motrin® 400 mg: Analgésico, antipirético."

**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 Motrin® 400 mg, quedando así:

"Indicaciones: Motrin® 400 mg: Analgésico, antipirético."

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 7.0 de Junio 18 de 2014, para los productos de la referencia.**

Acta No. 24 de 2014

Página 423 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**3.3.2. OGAstro 30 mg  
OGASTRO 15 mg LANSOPRAZOL**

Expediente : 52975/213290  
Radicado : 2014112221/2014112223  
Fecha : 2014/09/04  
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 30 mg de lanzoprazol  
Cada tableta de liberación prolongada contiene 15 mg de lanzoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones:

- Ogastro 30 mg:

Medicamento alternativo en el manejo de ulcera péptica, esofagitis por reflujo y síndrome de Zollinger-Ellison. Tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico y el tratamiento a corto plazo de la esofagitis erosiva en niños entre uno (1) y once (11) años de edad. Coadyuvante para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, en combinación con antimicrobianos.

- Ogastro 15 mg Lansoprazol

Medicamento alternativo en el manejo de la ulcera peptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger Ellison. Coadyuvante para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, en combinación con un régimen terapéutico antimicrobiano adecuado, en niños mayores de un (1) año.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación, embarazo, lactancia, menores de un año, úlcera gástrica de origen neoplásico o sin diagnóstico definido. Lansoprazol no debe ser co-administrado con atazanavir ya que el uso concomitante puede producir una reducción significativa en la exposición del atazanavir.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- IPP versión SOLID 1000297440
- Inserto versión R01/2014

Nuevas Indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (RGE):

Tratamiento sintomático a corto plazo del RGE:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de la pirosis y otros síntomas asociados con RGE.

Tratamiento a corto plazo de la esofagitis erosiva:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación lenta están indicadas en el tratamiento (cuatro a ocho semanas) curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo.

RGE pediátrico (esofagitis erosiva y no erosiva) 1-17 años:

Lansoprazol está indicado en el tratamiento del RGE erosivo y no erosivo en pacientes pediátricos, de 1 a 17 años de edad. El período de tratamiento no se extiende por más de 12 semanas en niños de 1 a 11 años y 8 semanas en adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Teniendo en cuenta la falta de datos clínicos, el tratamiento en niños no debe exceder (o se recomienda que no exceda) de 12 semanas.

Esofagitis por reflujo resistente al tratamiento, incluyendo pacientes con esófago de Barrett

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo (incluyendo pacientes con esófago de Barrett) que no responde a un curso terapéutico adecuado con antagonistas de los receptores H2 de la histamina.

Acta No. 24 de 2014

Página 425 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses.

Tratamiento de la úlcera duodenal:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (dos a cuatro semanas), curativo y sintomático de la úlcera duodenal.

Tratamiento de la úlcera duodenal asociada con infección por *H. pylori*

Lansoprazol, en conjunción con claritromicina más amoxicilina, está indicado en la erradicación del *H. pylori*, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal.

La terapia doble con lansoprazol y claritromicina también está indicada en la erradicación del *H. pylori*, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal.

La supresión del ácido gástrico puede incrementar el efecto de los antimicrobianos en la erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Mantenimiento de la curación de la úlcera duodenal

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras duodenales curadas. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses

Tratamiento de la úlcera gástrica:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático, de la úlcera gástrica.

Mantenimiento de la curación de la úlcera gástrica

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada también están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras gástricas curadas. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses.

Tratamiento y profilaxis de la úlcera gástrica inducida por AINES:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el Acta No. 24 de 2014

tratamiento y profilaxis de úlceras gástricas inducidas por AINEs en los pacientes bajo terapia continua de antiinflamatorios no esteroideos.

Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e hipersecretores no SZE:

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a largo plazo de pacientes con SZE e hipersecretores no-ZES. Los datos clínicos reportados hasta la fecha indican que lansoprazol fue seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con este trastorno hasta por 2.6 años

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo: En ausencia de estudios adecuados o bien controlados en mujeres gestantes, lansoprazol debe ser utilizado durante la gestación solamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.
- Lactancia: No se ha determinado si lansoprazol es excretado en la leche materna. Durante el tratamiento con lansoprazol debe evitarse la alimentación al pecho si se considera que este medicamento es necesario para la madre.
- Niños menores de 1 año

Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso

Fractura ósea: La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de la cadera, la muñeca o la columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se vio incrementado en pacientes que recibían altas dosis, definidas como dosis múltiples diarias, y terapia de IBPs a largo plazo (un año o más).

*Clostridium difficile*: La terapia de IBP puede asociarse con riesgo incrementado de infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia: Rara vez ha sido reportada en pacientes tratados con IBPs durante por lo menos tres meses (en la mayoría de los casos se observó después de un año de tratamiento). Los efectos adversos serios incluyen tétanos, arritmias y convulsiones.

Este medicamento debe ser administrado con precaución a los pacientes con disfunción hepática severa.

Inhibidores de la proteasa en pacientes con VIH: Lansoprazol no debe ser coadministrado con inhibidores de la proteasa debido a la reducción significativa de su biodisponibilidad.

Metotrexate: El uso concomitante con metotrexate en altas dosis puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexate y/o su metabolito, conduciendo posiblemente a intoxicación por metotrexate.

La respuesta sintomática a lansoprazol no descarta la presencia de cáncer gástrico.

**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, Precauciones y Advertencias.**
- **IPP versión SOLID 1000297440**
- **Inserto versión R01/2014**

**Nuevas Indicaciones:**

**Reflujo gastroesofágico (RGE):**

**Tratamiento sintomático a corto plazo del RGE:**

**Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de la pirosis y otros síntomas asociados con RGE.**

**Tratamiento a corto plazo de la esofagitis erosiva:**

**Las cápsulas de lansoprazol de liberación lenta están indicadas en el tratamiento (cuatro a ocho semanas) curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo.**

**RGE pediátrico (esofagitis erosiva y no erosiva) 1-17 años:**

**Lansoprazol está indicado en el tratamiento del RGE erosivo y no erosivo en pacientes pediátricos, de 1 a 17 años de edad. El período de tratamiento no se extiende por más de 12 semanas en niños de 1 a 11 años y 8 semanas en**

adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Teniendo en cuenta la falta de datos clínicos, el tratamiento en niños no debe exceder (o se recomienda que no exceda) de 12 semanas.

**Esofagitis por reflujo resistente al tratamiento, incluyendo pacientes con esófago de Barrett**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático de la esofagitis por reflujo (incluyendo pacientes con esófago de Barrett) que no responde a un curso terapéutico adecuado con antagonistas de los receptores H2 de la histamina.

**Mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo:**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el mantenimiento de la curación de la esofagitis erosiva por reflujo. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses.

**Tratamiento de la úlcera duodenal:**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (dos a cuatro semanas), curativo y sintomático de la úlcera duodenal.

**Tratamiento de la úlcera duodenal asociada con infección por *H. pylori***

Lansoprazol, en conjunción con claritromicina más amoxicilina, está indicado en la erradicación del *H. pylori*, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal.

La terapia doble con lansoprazol y claritromicina también está indicada en la erradicación del *H. pylori*, lo cual conduce a reducción de las recidivas de úlcera duodenal.

La supresión del ácido gástrico puede incrementar el efecto de los antimicrobianos en la erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Mantenimiento de la curación de la úlcera duodenal**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras duodenales curadas. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses

#### **Tratamiento de la úlcera gástrica:**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a corto plazo (cuatro a ocho semanas), curativo y sintomático, de la úlcera gástrica.

#### **Mantenimiento de la curación de la úlcera gástrica**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada también están indicadas en el tratamiento de mantenimiento de las úlceras gástricas curadas. Los estudios controlados no se extendieron por más de 12 meses.

#### **Tratamiento y profilaxis de la úlcera gástrica inducida por AINES:**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento y profilaxis de úlceras gástricas inducidas por AINEs en los pacientes bajo terapia continua de antiinflamatorios no esteroideos.

#### **Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e hipersecretores no SZE:**

Las cápsulas de lansoprazol de liberación retardada están indicadas en el tratamiento a largo plazo de pacientes con SZE e hipersecretores no-ZES. Los datos clínicos reportados hasta la fecha indican que lansoprazol fue seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con este trastorno hasta por 2.6 años

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.**
- **Embarazo:** En ausencia de estudios adecuados o bien controlados en mujeres gestantes, lansoprazol debe ser utilizado durante la gestación solamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.
- **Lactancia:** No se ha determinado si lansoprazol es excretado en la leche materna. Durante el tratamiento con lansoprazol debe evitarse la alimentación al pecho si se considera que este medicamento es necesario para la madre.
- **Niños menores de 1 año**

## Nuevas Advertencias especiales y precauciones de uso

**Fractura ósea:** La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede asociarse con aumento del riesgo de fracturas de la cadera, la muñeca o la columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se vio incrementado en pacientes que recibían altas dosis, definidas como dosis múltiples diarias, y terapia de IBPs a largo plazo (un año o más).

***Clostridium difficile:*** La terapia de IBP puede asociarse con riesgo incrementado de infección por *Clostridium difficile*.

**Hipomagnesemia:** Rara vez ha sido reportada en pacientes tratados con IBPs durante por lo menos tres meses (en la mayoría de los casos se observó después de un año de tratamiento). Los efectos adversos serios incluyen tétanos, arritmias y convulsiones.

Este medicamento debe ser administrado con precaución a los pacientes con disfunción hepática severa.

**Inhibidores de la proteasa en pacientes con VIH:** Lansoprazol no debe ser coadministrado con inhibidores de la proteasa debido a la reducción significativa de su biodisponibilidad.

**Metotrexate:** El uso concomitante con metotrexate en altas dosis puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexate y/o su metabolito, conduciendo posiblemente a intoxicación por metotrexate.

La respuesta sintomática a lansoprazol no descarta la presencia de cáncer gástrico.

### 3.3.3. VASOPRESINA INYECTABLE 20 U /mL USP

Expediente : 20049908  
Radicado : 2014113007  
Fecha : 2014/09/05  
Interesado : Celon Laboratories Limited

Composición: Cada ampolla contiene vasopresina 20 U

Acta No. 24 de 2014

Página 431 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: La vasopresina inyección está indicada para la diabetes insípida

Contraindicaciones: Vasopresina cuando hay retención de nitrógeno, se debe suspender el medicamento hasta que sea alcanzado un nivel razonable de nitrógeno en sangre precauciones y advertencias: pacientes con epilepsia, migraña, asma, insuficiencia cardíaca o cualquier otra condición en la que la rápida retención de agua extracelular pueda ocasionar efectos negativos, como la nefritis crónica. Este fármaco no debe ser utilizado en pacientes con enfermedad vascular especialmente de arterias coronarias, excepto con extrema precaución, en tales pacientes aún dosis muy pequeñas pueden precipitar dolor anginosos y con dosis muy grandes la posibilidad de precipitar infarto al miocardio.

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

- Modificación de Indicaciones:

La Vasopresina inyección está indicada para la diabetes insípida, manejo de paciente donante con muerte cerebral (terapia de remplazo hormonal), várices hemorrágicas, arresto cardíaco sin pulso (ACLS), shock vasopléjico/shock séptico

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

**Indicaciones:** La Vasopresina inyección está indicada para la diabetes insípida, várices hemorrágicas, arresto cardíaco sin pulso (ACLS), shock vasopléjico/shock séptico

La Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales que sustenten la utilidad del producto en el “manejo de paciente donante con muerte cerebral (terapia de remplazo hormonal)”, dado que lo presentado es insuficiente para evaluar esta indicación.

### 3.3.4. DEXAMETASONA FOSFATO 8 mg/2 mL

Acta No. 24 de 2014

Página 432 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

## DEXAMETASONA FOSFATO 4 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20019105/19980029  
Radicado : 2014107769/2014107770  
Fecha : 2014/08/27  
Interesado : Vitalis S.A.C.I

### Composición:

Cada ampolla de 2 mL contiene dexametasona sodica fosfato 8,80 mg equivalente a dexametasona fosfato 8 mg

Cada mL contiene dexametasona sodio fosfato equivalente a dexametasona fosfato 4 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosos activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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 corticosteroide. Manejo de dolor inducido por radiculopatía y discopatía

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que no hay suficiente evidencia de la verdadera utilidad del producto en el manejo de dolor inducido por radiculopatía y discopatía, teniendo en cuenta el número de pacientes, los resultados contradictorios y la heterogeneidad de los diagnósticos en los estudios clínicos presentados.

### 3.3.5. NEUROBION® DC 10000

Expediente : 20039245  
Radicado : 2014114149  
Fecha : 2014/09/09  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 mL contiene

Solución 1: Tiamina clorhidrato 100 mg  
Solución 1: Piridoxina clorhidrato 100 mg  
Solución 2: Cianocobalamina 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias: La administración de megadosis de piridoxina se ha relacionado con la presentación de síndromes neuropáticos, los cuales revierten al suspender el tratamiento. No se administre a niños menores de doce (12) años. Este producto contiene alcohol bencílico, por el que no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia, ni en recién nacidos

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:

Neurobion DC 10000: Antineurítico, Adyuvante en analgesia

Neurobion Inyectable: Neuropatías secundarias a deficiencia de Vitaminas B1, B6 y B12 y Adyuvante en analgesia”

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con analgésicos comercializados en el país, que permitan evaluar la real utilidad del producto en la indicación propuesta, dado que los estudios presentados son de tipo experimental de “screening”, los cuales no son extrapolables al uso clínico.

Acta No. 24 de 2014

Página 434 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Además, los pocos estudios clínicos allegados son insuficientes e inadecuados para evaluar el uso del producto en esta indicación.

### 3.3.6. Eesomeprazol 40 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR INYECTABLE

Expediente : 19986854  
Radicado : 2014110242  
Fecha : 2014/09/01  
Interesado : Vitalis S.A.C.I.

Composición: Cada frasco ampolla contiene esomeprazol sódico 42,54 mg equivalente a esomeprazol base 40 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo, como una alternativa al tratamiento oral cuando no conviene ingerir medicamentos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes del producto. Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y en caso de una úlcera gástrica presunta o confirmada, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

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

-Modificación de indicaciones:

Indicado para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo, como una alternativa al tratamiento oral cuando no conviene ingerir medicamentos.

Mantenimiento de la hemostasia a corto plazo y la prevención de recidivas hemorrágicas después del tratamiento endoscópico de hemorragias agudas de úlceras gástricas o duodenales.

Esomeprazol sódico inyectable está indicado para el tratamiento a corto plazo de la GERD (reflujo gastroesofágico) con esofagitis erosiva en pacientes adultos y pediátricos de 1 mes a 17 años.

**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:

**Nuevas Indicaciones:**

**Indicado para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo, como una alternativa al tratamiento oral cuando no conviene ingerir medicamentos.**

**Mantenimiento de la hemostasia a corto plazo y la prevención de recidivas hemorrágicas después del tratamiento endoscópico de hemorragias agudas de úlceras gástricas o duodenales.**

**Esomeprazol sódico inyectable está indicado para el tratamiento a corto plazo de la GERD (reflujo gastroesofágico) con esofagitis erosiva en pacientes adultos y pediátricos de 1 mes a 17 años, cuando la terapia oral no es posible o no es apropiada**

**3.3.7. ERITROMAX® 2000 U.I. / mL  
ERITROMAX® 4000 U.I./mL  
ERITROMAX® 4000 UI / 0.4 mL JERINGA PRELLENADA  
ERITROMAX® 2000 U.I. / 0.5 mL JERINGA PRELLENADA  
ERITROMAX® LIOFILIZADO 2000 U.I.  
ERITROMAX® LIOFILIZADO 4000 U.I.  
ERITROMAX 10.000 U.I.  
ERITROMAX 40.000 U.I.**

Expediente: 19960158/19960160/19960161/19960162/19978667/19978668/20013654/20042231

Radicado:

2014108960/2014108954/2014108969/2014108957/2014108966/2014108970

Acta No. 24 de 2014

Página 436 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

/2014108961/2014108968

Fecha : 2014/08/29

Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición:

Cada frasco ampolla con un (1) mL contiene eritropoyetina recombinante humana 2000 U.I

Cada frasco vial con un (1) mL contiene eritropoyetina recombinante humana 4000 U.I

Cada jeringa prellenada de 0.4 mL contiene eritropoyetina recombinante humana 4000 U.I

Cada jeringa prellenada de 0,5 mL contiene eritropoyetina recombinante humana 2000 U.I

Cada frasco ampolla contiene eritropoyetina recombinante humana 2000 UI

Cada frasco ampolla contiene eritropoyetina recombinante humana 4000 UI

Cada frasco ampolla y jeringa prellenada por 1mL contiene eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 10000 UI

Cada jeringa prellenada contiene eritropoyetina humana recombinante (epoetin alfa) 40000 UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

Acta No. 24 de 2014

Página 437 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- Modificación de Indicaciones
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.

#### Modificación de Indicaciones:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HIV
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica.

#### Modificación en Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a la eritropoyetina.

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.**

#### Nuevas Indicaciones:

- **Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.**
- **Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HIV**
- **Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer**
- **Reducción de transfusión alogénica.**

#### Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipertensión no controlada.**
- **Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.**
- **Hipersensibilidad a la eritropoyetina.**

### 3.3.8. ANEMIDOX® CAPSULAS

Expediente : 19999002  
Radicado : 2014108870  
Fecha : 2014/08/29  
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada cápsula contiene microgránulos de ácido ascórbico 124,58 mg que contienen ácido ascórbico 100 mg, microgránulos de ácido fólico 18,33 mg que contienen ácido fólico 1 mg, microgránulos de fumarato ferroso 369,13 mg que contienen fumarato ferroso 330 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Profilaxis de anemia ferropénica y megaloblásticas del embarazo.

Contraindicaciones: Úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la homologación de indicaciones para el producto de la referencia. Lo anterior de acuerdo al concepto emitido mediante Acta No. 43 de 2013, numeral 3.11.2.:

“...En todo caso, la indicación se establece para un producto en particular pero la misma es para el principio activo específico, producido por síntesis química incluido en el registro y por ende en las Normas Farmacológicas y aplicará en el futuro a los demás productos de competencia que salgan al mercado con dicho principio activo en las mismas concentraciones.

En conclusión, una vez aceptada por el INVIMA una indicación, ésta será mandatorio para todos los productos farmacéuticos que la contengan en equivalentes farmacéuticos...”

En este sentido se solicita la aprobación de la indicación: Prevención y Tratamiento de Anemias Ferropénicas

Dicha indicación es la previamente autorizada para el producto Ocuscrub cuyos principios activos y forma farmacéutica es igual a la del producto de la referencia

**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:

**Nueva Indicación: Prevención y Tratamiento de Anemias Ferropénicas**

**3.3.9. CIMZIA®**

Expediente : 20014965  
Radicado : 2014120361  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : UCB Pharma S.A

Composición: Cada vial con 1 mL de solución contiene certolizumab pegol 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, absesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto versión CCDSC2014-013
- Información para prescribir versión CCDSC2014-013

Nuevas Indicaciones:

Artritis reumatoide:

Cimzia está indicado para el tratamiento coadyuvante de adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa.

Artritis Psoriásica:

Acta No. 24 de 2014

Página 440 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cimzia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

**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 adicionales a largo plazo que permitan determinar el balance riesgo beneficio en la indicación propuesta, dado que se requiere la evaluación de su utilidad en relación a la dosis, su uso crónico y mayor número de pacientes.

### 3.3.10. METADOXIL® TABLETAS 500 mg

Expediente : 17352  
Radicado : 2013144574 / 2013144574  
Fecha : 19/06/2014  
Interesado : Eurodrug Laboratories B.V.

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de metadoxina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyudante en la disfunción hepática secundaria a alcoholismo agudo y crónico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-dopa ya que el metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.19., en el sentido de allegar los estudios clínicos solicitados en dicha acta, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva indicación para el producto de la referencia, por cuanto la información allegada sigue siendo insuficiente para determinar la verdadera utilidad en la “terapia coadyuvante alternativa en la esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica”. Lo anterior teniendo en cuenta el número bajo de pacientes incluidos

Acta No. 24 de 2014

Página 441 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

en los estudios y la falta de eficacia para mejorar la necroinflamación, la fibrosis y las pruebas de función hepática.

Adicionalmente, se requieren estudios con mayor duración para determinar la posible eficacia del producto a largo plazo.

### 3.3.11. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320  
Radicado : 2014075173  
Fecha : 2014/06/20  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420 mg de pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría d).

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:

Nuevas Indicaciones: Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con un antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Adicionalmente, Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) o carboplatino.

-Inserto Versión Mayo de 2013 e IPP Versión Mayo de 2013

Acta No. 24 de 2014

Página 442 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar, en relación a la nueva indicación, la demostración de la mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global, teniendo en cuenta la importancia de correlacionar la respuesta anatomopatológica con los objetivos primarios estándar en este tipo de patologías.

### 3.3.12. IMURAN

Expediente : 46266  
Radicado : 2013149733  
Fecha : 17/12/2013  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de azatioprina.

Forma farmacéutica: Tableta Cubierta (Gragea)

Indicaciones: Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Contraindicaciones: Administrar con precaución en pacientes con enfermedad Hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio. Especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. Su uso simultaneo con agentes anti TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepaticoesplénico de células T

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto de referencia:

Indicaciones: Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

Acta No. 24 de 2014

Página 443 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



**Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad al medicamento. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea. Use el medicamento bajo estricta prescripción y vigilancia médica.

**Precauciones:** Su uso simultaneo con agentes anti TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepato esplénico de células T

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

**Indicaciones:** Agente inmunosupresor útil en la prevención del rechazo de trasplantes y en algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea. Lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopenica idiopática, anemia hemolítica autoinmune.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en embarazadas que padezcan artritis reumatoidea.

**Precauciones y Advertencias:** Use el medicamento bajo estricta prescripción y vigilancia médica. Su uso simultaneo con agentes anti TNF alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha asociado ocasionalmente a la aparición del linfoma hepato esplénico de células T

### 3.3.13. DOLEX(R) FORTE

Expediente : 19945074

Radicado : 2013133102

Fecha : 2014/09/17

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

Acta No. 24 de 2014

Página 444 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada tableta cubierta contiene 500 mg de acetaminofén + 65 mg de cafeína.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Analgésico antipirético para el alivio del dolor severo y condiciones febriles

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Puede producir insomnio y náuseas debido a irritación gastrointestinal. Si tiene un diagnóstico de enfermedad del hígado y/o los riñones, consulta a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén. Colestiramina la reduce. Aunque las dosis ocasionales no tiene efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

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 situación respecto a las indicaciones del producto de la referencia: en el Acta No. 69 de 2012, numeral 3.4.29., se aprobó (...) dentro de los textos para incluir en los artes o para generar un inserto a fin de poner en términos comprensibles para el usuario del Medicamento lo siguiente: (...)

Está indicado como analgésico – antipirético, por lo que es efectivo para el control del dolor leve a moderado y tratamiento del estado febril:

a) Tratamiento del dolor leve a moderado:

- Cefalea
- Migraña
- Dolor muscular
- Dismenorrea
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor después de la vacunación
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor por osteoartritis

b) Alivio de la fiebre (...)"

y teniendo en cuenta lo anterior, la consulta básicamente es si se acepta el uso de la indicación o expresión “dolor fuerte”, para este producto (Acetaminofén 500 mg + cafeína 65 mg) para el cual se había aprobado como se mencionó arriba, la indicación “para el “control del dolor leve a moderado” y en el registro sanitario a la fecha están aprobadas las siguientes indicaciones “Analgésico antipirético para el alivio del dolor severo y condiciones febriles”, de esta forma si es el caso, aclarar la indicación dada al producto, porque la categoría o nivel de dolor sería distinta.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra inconveniente en utilizar la expresión “dolor fuerte” porque en la indicación aparece dolor severo.

### 3.3.14. KABICURIUM® 10 mg/5mL

Expediente : 20071940

Radicado : 2013153348

Fecha : 2014/09/12

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

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene de besilato de cisatracurio equivalente a cisatracurio base 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable y para perfusión

Indicaciones: Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia para administración intramuscular. La inyección está indicada para ser utilizada durante procedimientos quirúrgicos u otros y en cuidados intensivos. Se usa como adjunto de la anestesia general, o de la sedación en la unidad de cuidado intensivo para relajar la musculatura esquelética y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

Contraindicaciones: Cisatracurio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cisatracurio, atracurio o ácido bencenosulfénico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Características específicas del producto:

Acta No. 24 de 2014

Página 446 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la conciencia o sobre el umbral del dolor.

Se debe tener precaución cuando se administre Cisatracurio a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares.

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, Cisatracurio carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardíaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg en estos pacientes.

Anormalidades graves de tipo ácido base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.

No existe información sobre el empleo de cisatracurio en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28 °C). Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si cisatracurio va a ser administrado a este tipo de pacientes.

Cisatracurio es hipotónico y no se debe administrar en la línea de percusión de una transfusión sanguínea.

El grupo técnico de la Dirección de Registros Sanitarios de medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceputar sobre las indicaciones, contraindicaciones y advertencias, así como también sobre el inserto versión Junio 2011 para el producto de la referencia del cual se adjunta copia.

-Indicaciones: Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia para administración intramuscular. La inyección está indicada para ser utilizada durante procedimientos quirúrgicos u otros y en cuidados intensivos. Se usa como adjunto de la anestesia general, o de la sedación en la unidad de cuidado intensivo para relajar la musculatura esquelética y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

-Contraindicaciones:

Cisatracurio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cisatracurio, atracurio o ácido bencenosulfénico.

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

**Indicaciones:** Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia para administración intramuscular. La inyección está indicada para ser utilizada durante procedimientos quirúrgicos u otros y en cuidados intensivos. Se usa como adjunto de la anestesia general, o de la sedación en la unidad de cuidado intensivo para relajar la musculatura esquelética y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

**Contraindicaciones:** Cisatracurio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cisatracurio, atracurio o ácido bencenosulfénico.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

**Características específicas del producto:** Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la conciencia o sobre el umbral del dolor.

Acta No. 24 de 2014

Página 448 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Se debe tener precaución cuando se administre Cisatracurio a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares.

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, Cisatracurio carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardíaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg en estos pacientes.

Anormalidades graves de tipo ácido base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.

No existe información sobre el empleo de cisatracurio en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28 °C). Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si cisatracurio va a ser administrado a este tipo de pacientes.



**Cisatracurio es hipotónico y no se debe administrar en la línea de percusión de una transfusión sanguínea.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Junio 2011, para el producto de la referencia**

### **3.3.15. PENEMCIRA 500 mg**

Expediente : 20071679

Radicado : 2013151784

Fecha : 2014/09/17

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

Composición: Cada vial contiene meropenem 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de tres meses de edad

Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones brocopulmonares en fibrosis quística, infecciones complicadas en el tracto urinario, infecciones complicadas intra-abdominales , infecciones durante y después del parto , infecciones complicadas de la piel y del tejido blando, meningitis bacteriana aguda, meropenem puede utilizarse para el control de pacientes neutropenicas con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenemicos, hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica a reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactamico (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre, indicaciones, contraindicaciones, inserto e información para prescribir, para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2014

Página 450 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de tres meses de edad

Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones brocopulmonares en fibrosis quística, infecciones complicadas en el tracto urinario, infecciones complicadas intra-abdominales , infecciones durante y después del parto , infecciones complicadas de la piel y del tejido blando, meningitis bacteriana aguda, meropenem puede utilizarse para el control de pacientes neutropenicas con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenemicos, hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica a reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactamico (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La selección de meropenem para el tratamiento de un paciente de manera individual debe tener en cuenta la pertinencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenemico, basando se en factores como la severidad de la infección, la prevaencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes al carbapenem.

Al igual que con todos los antibióticos betalactamicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales.

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactamicos también pueden ser hipersensibles al meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, es necesario realizar un estudio cuidadoso sobre los antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactamicos.

Si ocurre una reacción alérgica severa, el producto farmacéutico deberá interrumpirse y será necesario tomar las medidas apropiadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, se ha reportado casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociados al antibiótico, cuya gravedad puede ser leve o llegar a ser mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de meropenem. En caso de clostridium difficile deberá considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico.

No deberá administrarse productos farmacéuticos que inhiban el peristaltismo.

Con poca frecuencia se han repostado convulsiones durante el tratamiento con cabapenemes incluyendo meropenem.

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y histolisis), la función hepática deberá monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento con meropenem.

Uso con pacientes en enfermedad hepática. Durante el tratamiento con meropenem, deberá monitorearse la función hepática en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No se requieren ajustes de la dosis.

Durante el tratamiento con meropenem, es posible desarrollar una prueba de coombs directa o indirecta que resulte positiva.

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico o valproato de sodio.

Meropenem contiene sodio.

El polvo para solución inyectable o infusión meropenem contiene aproximadamente 2.0 mEq de sodio por vial, lo cual debe tomarse en cuenta para los pacientes que tienen una dieta baja en sodio.

Mediante radicado número 14098031 del 02/10/2014, el interesado presenta desistimiento de la aprobación de la Información para prescribir

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

**Indicaciones:**

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de tres meses de edad:

Neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones brocopulmonares en fibrosis quística, infecciones complicadas en el tracto urinario, infecciones complicadas intra-abdominales, infecciones durante y después del parto, infecciones complicadas de la piel y del tejido blando, meningitis bacteriana aguda, meropenem puede utilizarse para el control de pacientes neutropénicas con fiebre que se atribuye a una infección bacteriana.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, hipersensibilidad a cualquiera de los otros agentes antibacterianos carbapenémicos, hipersensibilidad severa (por ejemplo reacción anafiláctica a reacción severa en la piel) a cualquier otro tipo de agentes antibacterianos betalactámico (por ejemplo penicilinas o cefalosporinas).

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La selección de meropenem para el tratamiento de un paciente de manera individual debe tener en cuenta la pertinencia de utilizar un agente antibacteriano carbapenémico, basando se en factores como la severidad de la infección, la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados y el riesgo de seleccionar bacterias resistentes al carbapenem.

Al igual que con todos los antibióticos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones fatales.

Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los carbapenemes, penicilinas u otros antibióticos betalactámicos también pueden ser

hipersensibles al meropenem. Antes de iniciar la terapia con meropenem, es necesario realizar un estudio cuidadoso sobre los antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos.

Si ocurre una reacción alérgica severa, el producto farmacéutico deberá interrumpirse y será necesario tomar las medidas apropiadas.

Con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo meropenem, se ha reportado casos de colitis y colitis pseudomembranosa asociados al antibiótico, cuya gravedad puede ser leve o llegar a ser mortal. Por tanto, es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de meropenem. En caso de *Clostridium difficile* deberá considerarse la interrupción de la terapia con meropenem y la administración de un tratamiento específico.

No deberá administrarse productos farmacéuticos que inhiban el peristaltismo.

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones durante el tratamiento con cabapenemes incluyendo meropenem.

Debido al riesgo de toxicidad hepática (disfunción hepática con colestasis y histolisis), la función hepática deberá monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento con meropenem.

Uso con pacientes en enfermedad hepática. Durante el tratamiento con meropenem, deberá monitorearse la función hepática en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes. No se requieren ajustes de la dosis.

Durante el tratamiento con meropenem, es posible desarrollar una prueba de coombs directa o indirecta que resulte positiva.

No se recomienda el uso concomitante de meropenem y ácido valproico o valproato de sodio.

Meropenem contiene sodio.

El polvo para solución inyectable o infusión meropenem contiene aproximadamente 2.0 mEq de sodio por vial, lo cual debe tomarse en cuenta para los pacientes que tienen una dieta baja en sodio.

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2013151784, para el producto de la referencia.**

### **3.3.16. RISPERDAL QUICKLET® TABLETAS DE 2.0 mg**

Expediente : 19936269  
Radicado : 2013089901  
Fecha : 2014/09/12  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de risperidona

Forma farmacéutica: Tableta bucal

Indicaciones: Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Risperidona, embarazo y lactancia. Puede producir hipotensión Ortostática e interferir con actividades que requieran agudeza visual, puede interactuar con otros depresores del sistema nervioso central. Puede antagonizar los efectos de la Levodopa y otros agonistas Dopaminérgicos.

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 solicitud del interesado de homologar las indicaciones del producto Risperdal Quicklet® Tabletas de 2.0mg con las autorizadas para el producto Risperdal Quicklet® tabletas de 1.0mg (expediente: 42090) así:

De: Alternativo en los tratamientos de la esquizofrenia aguda y crónica. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad del autismo.

A: Alternativo en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

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

Acta No. 24 de 2014

Página 455 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



aprobar la unificación de indicaciones para los productos Risperdal<sup>®</sup> Tabletas 1 mg, 2 mg, y 3 mg, Risperdal<sup>®</sup> Quicklet tabletas 0.5 mg, 1 mg, 2 mg y Risperdal<sup>®</sup> 1 mg/mL, quedando así:

**Indicaciones:** Alternativa en los tratamientos de esquizofrenia aguda y crónica. Monoterapia en desorden bipolar. Tratamiento de agitación, agresión o síntomas sicóticos en pacientes con demencia moderada a grave de tipo Alzheimer. Tratamiento de los desórdenes de la conducta en niños, adolescentes y adultos con retardo mental. Coadyuvante a corto y mediano plazo en el manejo de la enfermedad de autismo.

### 3.3.17. OLICLINOMEL N4-550 E

Expediente : 19932296  
Radicado : 2013094339  
Fecha : 2013/08/22  
Interesado : Clintec Parenteral S.A.

Composición: Cada compartimiento por 100 mL contiene:

Compartimiento Uno: L-alanina 1,139 g, L-arginina 0,633 g, glicina 0,567 g, L-histidina 0,264 g, L-isoleucina 0,330 g, L-leucina 0,402 g, L-lisina clorhidrato 0,399 g equivalente a L-lisina 0,319 g, L-metionina 0,220 g, L-fenilalanina 0,308 g, L-prolina 0,374 g, L-serina 0,275 g, L-treonina 0,231 g, L-triptofano 0,099 g, L-tirosina 0,022 g, L-valina 0,319 g, acetato de sodio trihidratado 0,245 g, glicerofosfato de sodio. 5H<sub>2</sub>O 0,536 g, cloruro de potasio 0,298 g, cloruro de magnesio. 6h<sub>2</sub>o 0,112 g, compartimiento dos: glucosa monohidrato 22,00 g equivalente a glucosa anhidra 20,000 g, cloruro de calcio dihidratado 0,074 g, compartimiento tres: aceite de soya + aceite de oliva refinados 10,000 g

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para adultos y niños de más de dos (2) años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones: En neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos (2) años de edad, ya que la relación de calorías- nitrógeno y la energía que se suministra son inadecuadas. Hipersensibilidad conocida al huevo, a las proteínas de soya o a cualquiera de sus componentes. Insuficiencia renal sin posibilidad de diálisis ni hemofiltración insuficiencia hepática grave. Anomalías congénitas del metabolismo de

Acta No. 24 de 2014 Página 456 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

los aminoácidos. Trastornos graves en la coagulación de la sangre. Hiperlipemia severa. Hiperglucemia en la cual se requieran más de 6 unidades de insulina/ h. Concentración plasmática elevada y patológica de alguno de los electrolitos incluidos en el producto. Uso hospitalario y de especialista. Debe tenerse cuidado con pacientes que presenten: insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar agudo, deshidratación hipotónica, condiciones inestables (diabetes mellitus descompensada, fase aguda de shock circulatorio, infarto agudo de miocardio, acidosis metabólica grave, sepsis severa, coma hiperosmolar y condiciones post-traumáticas graves).

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

- a) Incluir el producto en normas farmacológicas
- b) Ratificar por Acta de Comisión las indicaciones, contraindicaciones y advertencias para el producto.
- c) En caso de no corresponder con las indicaciones, contraindicaciones y advertencias actualmente aprobadas en el Registro para el producto, favor indicar cuáles le corresponderían al producto
- d) Indicar por acta la condición de venta del producto.

La anterior solicitud se realiza teniendo en cuenta que la composición, indicaciones, contraindicaciones y condición de venta no fueron aprobadas por acta, ni tampoco se encuentra incluido en norma farmacológica, pero mediante Resolución No. 2003022487 de 11/11/2003, el INVIMA aprobó el Registro Sanitario en la modalidad importar y vender con la siguiente información:

Norma farmacológica: 21.4.2.3.N20

Indicaciones: Nutrición parenteral para adultos y niños de más de dos (2) años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones y advertencias: Neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos (2) años de edad, ya que la relación de calorías- nitrógeno y la energía que se suministra son inadecuadas. Hipersensibilidad conocida al huevo, a las proteínas de soya o a cualquiera de sus componentes. Insuficiencia renal sin posibilidad de diálisis ni hemofiltración. Insuficiencia hepática grave. Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos. Trastornos graves en la coagulación de la sangre. Hiperlipemia severa. Hiperglucemia en la cual se requieran más de 6 unidades de insulina/hora. Concentración plasmática elevada y patológica de alguno de los electrolitos incluidos en

el producto. Uso hospitalario y de especialista. Debe tenerse cuidado con pacientes que presenten: insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar agudo, deshidratación hipotónica, condiciones inestables (diabetes mellitus descompensada, fase aguda de shock circulatorio, infarto agudo de miocardio, acidosis metabólica grave, sepsis severa, coma hiperosmolar y condiciones post-traumáticas graves).

Composición: Cada compartimiento por 100 mL contiene:

Compartimiento Uno: L-alanina 1,139 g, L-arginina 0,633 g, glicina 0,567 g, L-histidina 0,264 g, L-isoleucina 0,330 g, L-leucina 0,402 g, L-lisina clorhidrato 0,399 g equivalente a L-lisina 0,319 g, L-metionina 0,220 g, L-fenilalanina 0,308 g, L-prolina 0,374 g, L-serina 0,275 g, L-treonina 0,231 g, L-triptofano 0,099 g, L-tirosina 0,022 g, L-valina 0,319 g, acetato de sodio trihidratado 0,245 g, glicerofosfato de sodio. 5H<sub>2</sub>O 0,536 g, cloruro de potasio 0,298 g, cloruro de magnesio. 6h<sub>2</sub>o 0,112 g, compartimiento dos: glucosa monohidrato 22,00 g equivalente a glucosa anhidra 20,000 g, cloruro de calcio dihidratado 0,074 g, compartimiento tres: aceite de soya + aceite de oliva refinados 10,000 g

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

**Indicaciones:** Nutrición parenteral para adultos y niños de más de dos (2) años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

**Contraindicaciones:** En neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos (2) años de edad, ya que la relación de calorías- nitrógeno y la energía que se suministra son inadecuadas. Hipersensibilidad conocida al huevo, a las proteínas de soya o a cualquiera de sus componentes. Insuficiencia renal sin posibilidad de diálisis ni hemofiltración insuficiencia hepática grave. Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos. Trastornos graves en la coagulación de la sangre. Hiperlipemia severa. Hiperglucemia en la cual se requieran más de 6 unidades de insulina/ h. Concentración plasmática elevada y patológica de alguno de los electrolitos incluidos en el producto. Uso hospitalario y de especialista. Debe tenerse cuidado con pacientes que presenten: insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar agudo, deshidratación hipotónica, condiciones inestables (diabetes mellitus descompensada, fase aguda de shock circulatorio,

infarto agudo de miocardio, acidosis metabólica grave, sepsis severa, coma hiperosmolar y condiciones post-traumáticas graves).

Condición de venta: Con fórmula médica, uso por especialista

Norma Farmacológica: 21.2.3.0.N10

### 3.3.18. DIMETAPP® GRIPA CÁPSULAS (ANTES LODMIN® CÁPSULAS)

Expediente : 20002706

Radicado : 2013083831/2014012163/2014124621

Fecha : 2013/07/29

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

Composición: Cada cápsula dura contiene 500 mg de acetaminofén, 30 mg de cafeína anhidra, 10 mg de fenilefrina clorhidrato y 5 mg de cetirizina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática. Embarazo o lactancia, consulte a su médico antes de tomar el producto.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la actualización de la información farmacológica sobre: Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y sobre la Posología y Condición de venta para el producto de la referencia allegados mediante radicado No. 2014124621 de 29/09/2014 como respuesta al requerimiento emitido por la Honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora en el Acta No. 15 de 2014, numeral 3.11.11, en la cual se solicitó al interesado ajustar el esquema posológico de la Cetirizina a una o dos veces al día y adicionalmente, ajustarse al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1. Hecha la revisión de lo establecido por Comisión Revisora en el Acta No. 35 de 2007,

Acta No. 24 de 2014

Página 459 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

numeral 2.8.2; Acta No. 24 de 2004, numeral 2.7.1; Acta No. 06 de 2010, numeral 2.1.2.8 y Acta No. 48 de 2010, numeral 3.1.4.8, en la respuesta al auto, el interesado solicita la actualización de la información farmacológica, posología y condición de venta para el producto de la siguiente manera:

Indicaciones: Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Este producto contiene Cetirizina, que está contraindicada en mujeres en estado de gestación durante el periodo de órgano-génesis, y en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia. Debido a la presencia de la Fenilefrina, está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, en aquellos que padezcan de retención urinaria y quienes estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que la hayan recibido dentro de los 14 días previos a la administración. Así mismo, este producto está contraindicado relativamente en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arteriosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicación con un IMAO. Si esta inseguro de que el medicamento que está tomando contiene IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto. No use el producto si usted es alérgico al acetaminofén, cafeína, fenilefrina, cetirizina o a cualquiera de los ingredientes del producto. Este producto está contraindicado en menores de 12 años y su condición de venta, está dirigida a personas mayores de 12 años (adultos).

- Precauciones y advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con asma, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, bradicardia refleja, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, insuficiencia hepática y/o renal. Asegúrese de consultar al médico antes de consumir el medicamento, si está consumiendo warfarina u otros medicamentos anticoagulantes. Suspenda el uso del producto y consulte al médico si experimenta reacciones alérgicas como rash o picazón en la piel, algunas veces con inconvenientes en la respiración o hinchazón en los labios, lengua, garganta o cara, si se presenta un salpullido en la piel, descamación, o úlceras en la boca, si previamente ha experimentado problemas respiratorios con el ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroides y si experimenta una reacción similar con este producto o hematomas sin justificación o sangrado. No exceda la dosis recomendada. Este producto no es curativo, es solo para alivio de los síntomas y contiene sustancias de manejo médico.



Posología y administración: Mayores de 12 años y adultos (Incluyendo adultos mayores). La dosis máxima es de cápsula, una o dos veces por día. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 gramos por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. No use por más de 7 días sin consultar a su médico. No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración. No tomar con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o antihistamínicos, incluyendo medicamentos para el alivio de la tos o el resfriado.

Vía De Administración: Oral.

Condición de venta: Sin fórmula médica / facultativa para mayores de 12 años.

De igual forma el interesado solicita la autorización de continuar comercializando el producto con la condición de venta aprobada en la Resolución 2010004956 de Marzo 03 de 2010: Venta sin fórmula facultativa / Venta libre para mayores de 12 años, acogándose a lo dispuesto en el Acta No. 48 de 2010, numeral 3.1.4.8, Acta No. 06 de 2010, numeral 2.1.2.8, y Acta No. 69 de 2012, numeral 3.4.27.

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

**Indicaciones:** Medicación sintomática del resfriado común.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento. Este producto contiene Cetirizina, que está contraindicada en mujeres en estado de gestación durante el periodo de órgano-génesis, y en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia. Debido a la presencia de la Fenilefrina, está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, en aquellos que padezcan de retención urinaria y quienes estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o que la hayan recibido dentro de los 14 días previos a la administración. Así mismo, este producto está contraindicado relativamente en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arteriosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. No administre este producto si está tomando un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicación con un IMAO. Si esta inseguro de que el medicamento que está tomando contiene IMAO, consulte a su médico antes de tomar este producto. No use el producto si usted es alérgico al acetaminofén,

Acta No. 24 de 2014

Página 461 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



cafeína, fenilefrina, cetirizina o a cualquiera de los ingredientes del producto. Este producto está contraindicado en menores de 12 años y su condición de venta, está dirigida a personas mayores de 12 años (adultos).

**Precauciones y advertencias:** Adminístrese con precaución en pacientes con asma, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, bradicardia refleja, hipertensión, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes, insuficiencia hepática y/o renal. Asegúrese de consultar al médico antes de consumir el medicamento, si está consumiendo warfarina u otros medicamentos anticoagulantes. Suspenda el uso del producto y consulte al médico si experimenta reacciones alérgicas como rash o picazón en la piel, algunas veces con inconvenientes en la respiración o hinchazón en los labios, lengua, garganta o cara, si se presenta un salpullido en la piel, descamación, o úlceras en la boca, si previamente ha experimentado problemas respiratorios con el ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos y si experimenta una reacción similar con este producto o hematomas sin justificación o sangrado. No exceda la dosis recomendada. Este producto no es curativo, es solo para alivio de los síntomas y contiene sustancias de manejo médico.

**Dosificación y administración:** Mayores de 12 años y adultos (Incluyendo adultos mayores). La dosis máxima es de una cápsula, una o dos veces por día. El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 gramos por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. No use por más de 7 días sin consultar a su médico. No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración. No tomar con otros productos que contengan acetaminofén, descongestionantes o antihistamínicos, incluyendo medicamentos para el alivio de la tos o el resfriado.

**Vía de Administración:** Oral.

**Condición de venta:** Sin fórmula médica / facultativa para mayores de 12 años.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### 3.4.1. GALVUS 50 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988550  
Radicado : 2014117056  
Fecha : 2014/09/12

Acta No. 24 de 2014

Página 462 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada comprimido contiene vildagliptina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Galvus está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9. En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia

Contraindicaciones: Galvus esta contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o 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:

- Reacciones adversas
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014

Reacciones adversas:

Se incluye en Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollares y exfoliativas.

Se actualiza el texto en estudios clínicos:

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia, en biterapia con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona, con insulina, o en triterapia con metformina y una sulfonilurea a juzgar por las reducciones

Acta No. 24 de 2014

Página 463 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

clínicamente importantes de la HbA1c que se observaron entre el inicio y el final del período de observación.

**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:

- Inseto versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014
- Información para prescribir versión 2014-PSB/GLC-0684-s de 30 de julio de 2014

**Inclusión en Reacciones adversas:**

Se incluye en Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida):

- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollares y exfoliativas.

Se actualiza el texto en estudios clínicos:

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia, en biterapia con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona, con insulina, o en triterapia con metformina y una sulfonilurea a juzgar por las reducciones clínicamente importantes de la HbA1c que se observaron entre el inicio y el final del período de observación.

### 3.4.2. IRUXOL 1.2

Expediente : 54895  
Radicado : 2014115538  
Fecha : 2014/09/11  
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g contiene colagenasa 120 IU

Forma farmacéutica: Ungüento tópico

Indicaciones: Debridante.

Acta No. 24 de 2014

Página 464 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. No administrar concomitantemente con detergentes y/o antisépticos.

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 R1-2014 CCDS 03560712-2012
  - Información para prescribir versión CCDS03560712 fecha de emisión: Julio 2012
- Fecha de revisión en Colombia: Sept 2012

Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los ingredientes inactivos. En pacientes con quemaduras mayores.

Advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a gangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o bacterianas.

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

**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 R1-2014 CCDS 03560712-2012
  - Información para prescribir versión CCDS03560712 fecha de emisión: Julio 2012
- Fecha de revisión en Colombia: Sept 2012

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los ingredientes inactivos. En pacientes con quemaduras mayores.**

**Nuevas Precauciones y Advertencias:**

**Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a gangrena húmeda.**

**Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.**

**La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o bacterianas.**

**La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.**

**Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual principio activo, forma farmacéutica y concentración, para que ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, a las conceptuadas.**

**3.4.3. ELOXATIN® SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 100 mg  
ELOXATIN® SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION 50 mg**

Expediente : 19962589 / 19962590  
Radicado : 2014111032 / 2014111034  
Fecha : 2014/09/02  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

**Composición:**

Cada vial por 20 mL contiene oxaliplatino 100 mg  
Cada vial por 10 mL contiene oxaliplatino 50 mg

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

**Indicaciones:** Tratamiento del cáncer colorectal metastasico en monoquimioterapia y en asociación con otros agentes antineoplásicos. Adyuvante en pacientes con cáncer colorectal en estadios II y III (según clasificación TNM)".

**Contraindicaciones:** No usar concomitantemente con cisplatino. Hipersensibilidad a agentes antineoplásicos pacientes con daño renal o cardiaco o depresión de medula

ósea. La función renal neurológica y hematológica, debe ser monitoreada durante el tratamiento y se debe interrumpir en pacientes con signos de neuropatía periférica. Evitar el uso con otros medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos.

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 CCDS v10 + CCDS v11, LRC de 20 de junio de 2014, rev Agosto de 2014
- Información para prescribir versión CCDS v10 + CCDS v11, LRC de 20 de junio de 2014, rev Agosto de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:

- Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino
- Están en período de lactancia
- Tienen mielosupresión previa al inicio del primer ciclo, como se evidencia por neutrófilos iniciales  $<2 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario de  $<100 \times 10^9/L$ .
- Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo de tratamiento

Nuevas Advertencias y precauciones:

La utilización de oxaliplatino deberá restringirse a las unidades especializadas de oncología médica y debe ser administrado bajo supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.

- Debido a la limitada información acerca de la seguridad en pacientes con compromiso severo de la función renal, la administración debe considerarse solamente después de la valoración riesgo / beneficio para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitoreada estrechamente y la dosis inicial de Eloxatin<sup>®</sup> recomendada es de  $65 \text{ mg/m}^2$ .
- Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a compuestos de platino deberán vigilarse con respecto a la aparición de los síntomas alérgicos. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir durante cualquier ciclo. En caso de aparición de una reacción de tipo anafiláctico a Eloxatin<sup>®</sup>, se interrumpirá inmediatamente la



infusión y se deberá instaurar un tratamiento sintomático apropiado. El reinicio de Eloxatin<sup>®</sup> está contraindicado en estos pacientes.

- En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y aplicar un tratamiento sintomático local.
- La neurotoxicidad sensorial periférica de Eloxatin<sup>®</sup> debe ser cuidadosamente monitoreada, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que posean toxicidad neurológica específica. Debe practicarse un examen neurológico antes de cada administración y posteriormente de manera periódica. En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestias, disestesias), se recomienda realizar el siguiente ajuste de la dosis de Eloxatin<sup>®</sup>, en función de la duración y severidad de dichos síntomas:
  - Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, o si persisten las parestias sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin<sup>®</sup> debe reducirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (escenario metastásico) ó a 75 mg/m<sup>2</sup> (escenario adyuvante).
  - Si las parestias sin deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin<sup>®</sup> debe reducirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (escenario metastásico) ó 75 mg/m<sup>2</sup> (escenario adyuvante).
  - Si las parestias con deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la administración de Eloxatin<sup>®</sup> debe discontinuarse.
  - Si los síntomas mejoran luego de la discontinuación de Eloxatin<sup>®</sup> podría considerarse la reanudación del tratamiento.

En los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o en las horas siguientes a la infusión de 2 horas de duración, la siguiente infusión de Eloxatin<sup>®</sup> deberá administrarse en un periodo de 6 horas de duración. Para prevenir tal disestesia, informe al paciente que evite la exposición al frío y que evite la ingesta de bebidas y comidas frías durante o en las horas siguientes a la administración de Eloxatin<sup>®</sup>.

- Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestias moderadas localizadas o las parestias que pueden interferir con las actividades funcionales pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.
- Signos y síntomas del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés, también conocido como PRES, Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior) podrían ser dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones, visión anormal (desde visión borrosa hasta ceguera), asociados o no



hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre o DHL. La insuficiencia renal puede ser no reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerir diálisis.

- En caso de anormalidad en las pruebas de función hepática o hipertensión portal obviamente no resultantes de metástasis hepáticas, se deben considerar casos muy raros de desórdenes vasculares hepáticos inducidos por medicamentos.

## Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de Eloxatin® en las mujeres embarazadas. Sobre la base de los datos preclínicos, el Eloxatin® es probablemente letal o teratogénico para el feto humano a la dosis terapéutica recomendada y, en consecuencia, no se recomienda durante el embarazo y debería considerarse únicamente después de una adecuada evaluación del riesgo para el feto y con el consentimiento de la paciente. Como con otros agentes citotóxicos, previo al inicio de la quimioterapia con Eloxatin®, se deben instaurar métodos anticonceptivos eficaces en los pacientes potencialmente fértiles. Se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante la terapia y 4 meses después de terminada la misma en las mujeres y 6 meses después de terminada en los hombres. No se ha estudiado el paso a la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Eloxatin®. Eloxatin® puede tener un efecto negativo sobre la fertilidad.

**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 CCDS v10 + CCDS v11, LRC de 20 de junio de 2014, rev Agosto de 2014**
- **Información para prescribir versión CCDS v10 + CCDS v11, LRC de 20 de junio de 2014, rev Agosto de 2014**

## Nuevas Contraindicaciones:

**Oxaliplatino está contraindicado en pacientes que:**

- **Tienen antecedentes de hipersensibilidad conocida a oxaliplatino**
- **Están en período de lactancia**
- **Tienen mielosupresión previa al inicio del primer ciclo, como se evidencia por neutrófilos iniciales  $<2 \times 10^9/L$  y/o recuento plaquetario de  $<100 \times 10^9/L$ .**

- **Tienen neuropatía sensorial periférica con deterioro funcional antes del primer ciclo de tratamiento**

#### **Nuevas Advertencias y precauciones:**

**La utilización de oxaliplatino deberá restringirse a las unidades especializadas de oncología médica y debe ser administrado bajo supervisión de un oncólogo clínico con experiencia.**

- **Debido a la limitada información acerca de la seguridad en pacientes con compromiso severo de la función renal, la administración debe considerarse solamente después de la valoración riesgo / beneficio para el paciente. En esta situación, la función renal debe ser monitoreada estrechamente y la dosis inicial de Eloxatin<sup>®</sup> recomendada es de 65 mg/m<sup>2</sup>.**
- **Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a compuestos de platino deberán vigilarse con respecto a la aparición de los síntomas alérgicos. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir durante cualquier ciclo. En caso de aparición de una reacción de tipo anafiláctico a Eloxatin<sup>®</sup>, se interrumpirá inmediatamente la infusión y se deberá instaurar un tratamiento sintomático apropiado. El reinicio de Eloxatin<sup>®</sup> está contraindicado en estos pacientes.**
- **En caso de extravasación, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y aplicar un tratamiento sintomático local.**
- **La neurotoxicidad sensorial periférica de Eloxatin<sup>®</sup> debe ser cuidadosamente monitoreada, especialmente en caso de administración conjunta con medicamentos que posean toxicidad neurológica específica. Debe practicarse un examen neurológico antes de cada administración y posteriormente de manera periódica. En caso de aparición de síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), se recomienda realizar el siguiente ajuste de la dosis de Eloxatin<sup>®</sup>, en función de la duración y severidad de dichos síntomas:**
  - **Si los síntomas duran más de siete días y son molestos, o si persisten las parestesias sin deterioro funcional hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin<sup>®</sup> debe reducirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (escenario metastásico) ó a 75 mg/m<sup>2</sup> (escenario adyuvante).**
  - **Si las parestesias sin deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la siguiente dosis de Eloxatin<sup>®</sup> debe reducirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (escenario metastásico) ó 75 mg/m<sup>2</sup> (escenario adyuvante).**
  - **Si las parestesias con deterioro funcional persisten hasta el próximo ciclo, la administración de Eloxatin<sup>®</sup> debe discontinuarse.**

- Si los síntomas mejoran luego de la discontinuación de Eloxatin<sup>®</sup> podría considerarse la reanudación del tratamiento.

En los pacientes que desarrollen disestesia laringofaríngea aguda durante o en las horas siguientes a la infusión de 2 horas de duración, la siguiente infusión de Eloxatin<sup>®</sup> deberá administrarse en un periodo de 6 horas de duración. Para prevenir tal disestesia, informe al paciente que evite la exposición al frío y que evite la ingesta de bebidas y comidas frías durante o en las horas siguientes a la administración de Eloxatin<sup>®</sup>.

- Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de sufrir síntomas persistentes de neuropatía sensorial periférica después de finalizar el tratamiento. Las parestesias moderadas localizadas o las parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales pueden llegar a persistir hasta 3 años después de finalizar el tratamiento adyuvante.
- Signos y síntomas del Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés, también conocido como PRES, Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior) podrían ser dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones, visión anormal (desde visión borrosa hasta ceguera), asociados o no con hipertensión. El diagnóstico de RPLS se basa en la confirmación mediante imagenología cerebral.
- La toxicidad gastrointestinal, que puede manifestarse como náuseas y vómito, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o sintomático.
- La diarrea o la emesis severas pueden ocasionar deshidratación, íleo, obstrucción intestinal, hipopotasemia, acidosis metabólica y alteración de la función renal, particularmente cuando Eloxatin<sup>®</sup> se combina con 5-fluorouracilo.
- Si aparece toxicidad hematológica (neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $<75 \times 10^9/L$ ) la administración del siguiente ciclo de tratamiento se pospondrá hasta el retorno a valores aceptables. Debe realizarse un hemograma, con recuento leucocitario diferencial, antes del inicio de la terapia y antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.
- Los pacientes deben ser debidamente informados acerca del riesgo de presentar diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia tras la administración de Eloxatin<sup>®</sup> y 5-fluorouracilo, de manera que puedan contactar urgentemente a su médico tratante para recibir un tratamiento adecuado. Si aparece mucositis/estomatitis, con o sin neutropenia, el siguiente tratamiento deberá retrasarse hasta la mejoría de la mucositis/estomatitis a un grado 1 o menor y/o hasta que el valor del recuento de neutrófilos sea  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ .



- Para Eloxatin<sup>®</sup> combinado con 5-fluorouracilo (con o sin ácido folínico), deberán aplicarse los ajustes de dosis habitualmente recomendados para la toxicidad asociada a 5-fluoracilo.
  - Si aparece diarrea severa o que amenace la vida, neutropenia severa (neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/L$ ), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/L$ , un pico de temperatura de  $> 38.3^\circ C$  o una temperatura sostenida de  $>38^\circ C$  por más de una hora) o trombocitopenia severa (plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ ), la dosis de Eloxatin<sup>®</sup> deberá reducirse hasta que los síntomas mejoren o se resuelvan y la dosis de Eloxatin<sup>®</sup> deberá disminuirse de 85 a 65 mg/m<sup>2</sup> (tratamiento del cáncer metastático) ó 75 mg/ m<sup>2</sup> (tratamiento adyuvante), en adición a cualquier reducción requerida de la dosis de 5-fluorouracilo.
  - Sepsis, sepsis neutrópica y choque séptico se han reportado en pacientes tratados con Eloxatin<sup>®</sup>, incluyendo los resultados fatales. Si cualquiera de estos eventos se produce Eloxatin<sup>®</sup> debe suspenderse.
  - En caso de síntomas respiratorios no explicables, tales como tos no productiva, disnea, estertores, infiltrados pulmonares radiológicos, se debe suspender el tratamiento con Eloxatin<sup>®</sup> hasta que exploraciones pulmonares ulteriores permitan descartar enfermedad pulmonar intersticial
- El síndrome Urémico-hemolítico (HUS por sus siglas en inglés) es un efecto secundario peligroso. Eloxatin<sup>®</sup> debe suspenderse al primer signo de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre o DHL. La insuficiencia renal puede ser no reversible con la discontinuación de la terapia y puede requerir diálisis.
- En caso de anormalidad en las pruebas de función hepática o hipertensión portal obviamente no resultantes de metástasis hepáticas, se deben considerar casos muy raros de desórdenes vasculares hepáticos inducidos por medicamentos.

## Embarazo y lactancia

Hasta la fecha, no existe información disponible sobre la seguridad del empleo de Eloxatin<sup>®</sup> en las mujeres embarazadas. Sobre la base de los datos preclínicos, el Eloxatin<sup>®</sup> es probablemente letal o teratogénico para el feto humano a la dosis terapéutica recomendada y, en consecuencia, no se recomienda durante el embarazo y debería considerarse únicamente después de una adecuada evaluación del riesgo para el feto y con el consentimiento de la paciente. Como



con otros agentes citotóxicos, previo al inicio de la quimioterapia con Eloxatin<sup>®</sup>, se deben instaurar métodos anticonceptivos eficaces en los pacientes potencialmente fértiles. Se deben tomar medidas anticonceptivas apropiadas durante la terapia y 4 meses después de terminada la misma en las mujeres y 6 meses después de terminada en los hombres.

No se ha estudiado el paso a la leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Eloxatin<sup>®</sup>. Eloxatin<sup>®</sup> puede tener un efecto negativo sobre la fertilidad.

#### 3.4.4. MIACALCIC 200 UI SPRAY NASAL

Expediente : 210303  
Radicado : 2014107772  
Fecha : 2014/08/27  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada 1 mL de solución contiene calcitonina de salmón sintética 2200 IU

Forma farmacéutica: Solución para nebulización

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopausica de más de 5 años de menopausia. Dolor asociado a osteoporosis/osteopenia. Uso exclusivo de especialista.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad en pacientes con sospecha de hipersensibilidad debe hacerse prueba de sensibilidad. no se dispone de experiencia en mujeres embarazadas, tampoco durante la lactancia, a los pacientes con renitis crónica que reciben este producto por vía I.V. debe someterse a una vigilancia médica minuciosa por la biodisponibilidad aumentada, por ser la calcitonina de salmón un péptido, existe la posibilidad de reacciones alérgicas sistémicas.

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. (Armonización)
- Actualización del capítulo de: -mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad y -reacciones adversas

Acta No. 24 de 2014

Página 474 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0697-s de 1 de julio de 2014

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Reacciones alérgicas

La calcitonina de salmón es un péptido, de modo que cabe la posibilidad de que ocurran reacciones alérgicas sistémicas. De hecho, se han registrado reacciones de tipo alérgico, incluso casos aislados de choque anafiláctico, en pacientes que recibían Miacalcic en aerosol nasal. Antes de comenzar el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de efectuar una prueba cutánea con la solución estéril diluida de las ampollas de Miacalcic cuando se sospeche que el paciente es sensible a la calcitonina de salmón.

Riesgo de malignidad:

Los metanálisis de los ensayos comparativos aleatorizados que se realizaron en pacientes con osteoartritis y osteoartrosis han mostrado que el uso prolongado de calcitonina se asocia a un aumento, pequeño pero estadísticamente significativo, de la incidencia de neoplasias malignas en comparación con el placebo. Dichos metanálisis evidenciaron un incremento de la tasa absoluta de manifestación de neoplasias malignas en pacientes tratados con calcitonina en comparación con el placebo, que variaba entre el 0,7 y el 2,36%. Los desequilibrios numéricos entre la calcitonina y el placebo se observaron al cabo de 6-12 meses de tratamiento. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno. Los pacientes de esos ensayos habían recibido formulaciones orales e intranasales. Se deben sopesar los beneficios frente a los posibles riesgos para el paciente en cuestión.

- Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo:

No se tiene suficiente experiencia documentada de uso del aerosol nasal de Miacalcic en mujeres embarazadas, de modo que Miacalcic no debe administrarse a tales pacientes. No obstante, los estudios con animales demostraron que Miacalcic carece de poder embriotóxico y teratógeno.

Acta No. 24 de 2014

Página 475 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

#### Lactancia:

No se tiene suficiente experiencia documentada de uso del aerosol nasal de Miacalcic en madres lactantes y no se sabe si la calcitonina de salmón pasa a la leche humana, de modo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

#### Fecundidad:

No se dispone de datos sobre la posible influencia de Miacalcic en la fecundidad humana.

- Reacciones adversas:

#### Resumen tabulado de reacciones adversas:

Las reacciones adversas procedentes de fuentes diversas, incluidos los ensayos clínicos o la práctica de uso desde la comercialización del medicamento, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y en cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad. También se define la categoría de frecuencia de cada reacción adversa según la siguiente convención (CIOMS III): 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 ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

**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. (Armonización)**
- **Actualización del capítulo de: Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad y -reacciones adversas**
- **Inserto versión 2014-PSB/GLC-0697-s de 1 de julio de 2014**

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

#### Reacciones alérgicas

La calcitonina de salmón es un péptido, de modo que cabe la posibilidad de que ocurran reacciones alérgicas sistémicas. De hecho, se han registrado reacciones de tipo alérgico, incluso casos aislados de choque anafiláctico, en pacientes que recibían Miacalcic en aerosol nasal. Antes de comenzar el tratamiento, debe

considerarse la posibilidad de efectuar una prueba cutánea con la solución estéril diluida de las ampollas de Miacalcic cuando se sospeche que el paciente es sensible a la calcitonina de salmón.

**Riesgo de malignidad:**

Los metanálisis de los ensayos comparativos aleatorizados que se realizaron en pacientes con osteoartritis y osteoartrosis han mostrado que el uso prolongado de calcitonina se asocia a un aumento, pequeño pero estadísticamente significativo, de la incidencia de neoplasias malignas en comparación con el placebo. Dichos metanálisis evidenciaron un incremento de la tasa absoluta de manifestación de neoplasias malignas en pacientes tratados con calcitonina en comparación con el placebo, que variaba entre el 0,7 y el 2,36%. Los desequilibrios numéricos entre la calcitonina y el placebo se observaron al cabo de 6-12 meses de tratamiento. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno. Los pacientes de esos ensayos habían recibido formulaciones orales e intranasales. Se deben sopesar los beneficios frente a los posibles riesgos para el paciente en cuestión.

- Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

**Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:**

No se dispone de información que justifique hacer recomendaciones especiales en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

**Embarazo:**

No se tiene suficiente experiencia documentada de uso del aerosol nasal de Miacalcic en mujeres embarazadas, de modo que Miacalcic no debe administrarse a tales pacientes. No obstante, los estudios con animales demostraron que Miacalcic carece de poder embriotóxico y teratógeno.

**Lactancia:**

No se tiene suficiente experiencia documentada de uso del aerosol nasal de Miacalcic en madres lactantes y no se sabe si la calcitonina de salmón pasa a la leche humana, de modo que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

**Fecundidad:**

No se dispone de datos sobre la posible influencia de Miacalcic en la fecundidad humana.

- **Reacciones adversas:**

**Resumen tabulado de reacciones adversas:**

Las reacciones adversas procedentes de fuentes diversas, incluidos los ensayos clínicos o la práctica de uso desde la comercialización del medicamento, se han ordenado por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y en cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad. También se define la categoría de frecuencia de cada reacción adversa según la siguiente convención (CIOMS III): 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 ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

**3.4.5. PRIORIX VACUNA INYECTABLE.**

Expediente : 227593  
Radicado : 2014106204  
Fecha : 2014/08/25  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada vial (1 dosis por 0,5 mL) contiene virus vivos atenuados antisarampion (cepa schwarz) mayor o igual que  $10^3$  CCID50, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa rit 4385) mayor o igual que  $10^{3,7}$  CCID50, virus vivos atenuados antirubeola (cepa wistar ra 27/3) mayor o igual que  $10^3$  CCID50

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra rubeola, paperas y sarampión.

Contraindicaciones: La administración de la vacuna debe postergarse en sujetos que sufren de una afección febril aguda grave. Una afección benigna acompañada de fiebre (temperatura que se mantiene inferior a 38 grados centígrados no constituye una contraindicación). puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

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 GDS013/IPI09 (11/04/2014)
- Información para el prescribir versión GDS013/IPI09 (11/04/2014)

#### Nuevas Contraindicaciones

Priorix™ está contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Priorix™ está contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.

Priorix™ está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.

Priorix™ está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

#### Nuevas Advertencias y precauciones

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix™ en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

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

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede

Acta No. 24 de 2014

Página 479 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix™ se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aun así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix™ por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix™ no debe administrarse por vía intravascular.

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

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con Priorix™ deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de Priorix™ en sujetos inmunodeprimidas; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos (p. ej., sujetos con VIH asintomático).

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicación para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis o rubéola.

**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 GDS013/IPI09 (11/04/2014)**
- **Información para el prescribir versión GDS013/IPI09 (11/04/2014)**

### **Nuevas Contraindicaciones**

**Priorix™** está contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

**Priorix™** está contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.

**Priorix™** está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.

**Priorix™** está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

### **Nuevas Advertencias y precauciones**

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de **Priorix™** en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

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

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix™ se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aun así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix™ por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

**Priorix™ no debe administrarse por vía intravascular.**

**Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.**

**Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con Priorix™ deberá evaluarse cuidadosamente.**

**Existen datos limitados sobre el uso de Priorix™ en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos (p. ej., sujetos con VIH asintomático).**

**Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicación para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis o rubéola.**

### **3.4.6. ECALTA**

Expediente : 19981452  
Radicado : 2014114486  
Fecha : 2014/09/09  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene anidulafungina (122 mg con potencia del 84 %) 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intra abdominales y peritonitis

Contraindicaciones: Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de ecalta, u otras equinocandinas. Insuficiencia hepática, embarazo y lactancia.

Acta No. 24 de 2014

Página 483 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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
- IPP basada en CDS versión 5.0 de Enero 20 de 2012
- Inserto basados en CDS versión 5.0 de Enero 20 de 2012

Nuevas Contraindicaciones:

Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de Ecalta, u otras equinocandinas.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y reacciones anafilácticas.

**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**
- **IPP basada en CDS versión 5.0 de Enero 20 de 2012**
- **Inserto basados en CDS versión 5.0 de Enero 20 de 2012**

Nuevas Contraindicaciones:

Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de Ecalta, u otras equinocandinas.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y reacciones anafilácticas.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual principio activo y forma farmacéutica, para que ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, a las conceptuadas.

**3.4.7. MIMPARA® 30 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
MIMPARA® 60 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
MIMPARA® 90 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20025804/20036785/20036790  
Radicado : 2014120752/2014120754/2014120755  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Amgen Europe B.V.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Cinacalcet clorhidrato 33,06 mg equivalente a cinacalcet 30 mg  
Cinacalcet 60 mg equivalente a cinacalcet clorhidrato  
Cinacalcet clorhidrato 99,18 mg equivalente a cinacalcet 90 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. Mimpara puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico, que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina d, según proceda. Reducción de la hipercalcemia en pacientes con: o carcinoma de paratiroides.

Hiperparatiroidismo primario, para los que según los niveles de calcio sérico estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento), pero, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno 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.
- Inserto Versión 4
- Información para el prescriptor Versión 4

Nuevas Advertencias y precauciones de empleo

Acta No. 24 de 2014

Página 485 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- Niños menores de 18 años de edad no deben tomar Mimpara.
- Convulsiones
- Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
- No debe iniciarse el tratamiento con Mimpara en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad.
- Puede desarrollarse enfermedad ósea dinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1.5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH.
- Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.
- En pacientes con insuficiencia hepática Mimpara debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- **Modificación en Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto Versión 4**
- **Información para el prescriptor Versión 4**

#### **Nuevas Advertencias y precauciones de empleo**

- **Niños menores de 18 años de edad no deben tomar Mimpara.**
- **Convulsiones**
- **Hipotensión y/o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca**
- **No debe iniciarse el tratamiento con Mimpara en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad.**
- **Puede desarrollarse enfermedad ósea dinámica si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos por debajo de aproximadamente 1.5 veces el límite superior de la normalidad al determinarse con el método de la iPTH.**
- **Se desconoce la importancia clínica de estas reducciones de la testosterona sérica.**

- En pacientes con insuficiencia hepática Mimpara debe usarse con precaución y los pacientes deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de LAPP o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### 3.4.8. MONOVEL<sup>®</sup> LOCIÓN

Expediente : 20065172  
Radicado : 2014120736  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada 100 mL contienen mometasona furoato 0,1 g

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Terapia corticosteroide de la piel

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños, no debe administrarse por más de 14 días.

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:

- Ratificación de Contraindicaciones y Advertencias
- Información para prescribir versión 042014

- Ratificación de Contraindicaciones y Advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

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

Acta No. 24 de 2014

Página 487 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aprobar la Información para prescribir versión 042014, para el producto de la referencia.

En cuanto a las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, la Sala recomienda aprobar las siguientes de acuerdo a la Información para prescribir presentada, así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Evítese la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.

**Precauciones y Advertencias:**

Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de Monovel<sup>®</sup> debe suspenderse su administración e instruirse el tratamiento apropiado. En presencia de una infección dermatológica debe instituirse el uso de un agente antimicótico o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya contraído adecuadamente.

La absorción sistemática de corticosteroide tópicos puede producir la supresión reversible del eje hipotalámico- pituitario adrenal (HPA) con el potencial de insuficiencia glucocorticoide después de la reiterada del tratamiento. Las manifestaciones de síndrome de Cushing hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por absorción sistemática de corticosteroides tópicos durante el tratamiento. Los pacientes que se aplican un esteroide típico en un área de gran superficie o áreas bajo oclusión deben ser evaluados periódicamente para pruebas de supresión del eje HPA.

Cualquiera de los efectos secundarios que se comunican con la administración tópica de corticosteroides especialmente e lactantes y niños.

Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistemática de dosis equivalentes debido a mayor superficie de la piel con relación a la masa corporal.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas al igual que otros glucocorticoides, las formulaciones con furoato de mometasona se deben utilizar en mujeres embarazadas. Al igual que otros glucocorticoides, las formulaciones con furoato de mometasona se deben utilizar en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia solo si el beneficio potencial justifica el

**riesgo potencial para la madre, e feto o el lactante**

**Los productos Monovel no se recomiendan para uso oftálmico.**

### 3.4.9. MIGRINON® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20037150  
Radicado : 2014120302  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada 1 mL de solución contiene isometepteno clorhidrato 35% (obtenido a partir de la reacción de isometepteno base más ácido clorhídrico) 50 mg, cafeína anhidra 30 mg, dipirona 300 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Analgésico y antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diversos tipos de dolor de cabeza o dolor tipo cólico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquier clase de analgésico y antirreumático, úlcera péptica, insuficiencia hepática y/o renal, hemopatías, hipertensión, glaucoma, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis, deficiencia congénita de gppd, porfiria hepática aguda, niños menores de 6 años, embarazo y lactancia. Úsese con precaución en pacientes con glaucoma. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. Asma bronquial alérgica. En pacientes de edad avanzada con precario estado de salud se recomienda la reducción de la dosis. No debe ingerirse en ayunas. Evítese tomar este medicamento simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

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 actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014
- Información para prescribir versión actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014

Acta No. 24 de 2014

Página 489 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

## Nuevas Contraindicaciones:

No debe ser administrado en pacientes con:

- Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.
- Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función médular ósea (Ej.: con posterioridad a tratamiento citostático) o enfermedad del sistema hematopoyético.
- El uso se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.
- Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a pirazolonas (Ej.: fenazona, propifenazona) o pirazolidinas (Ej.: fenilbutazona, oxifenbutazona) o a los demás componentes de la fórmula del producto, incluyendo por ejemplo una previa agranulocitosis por alguna de estas sustancias.
- Hipersensibilidad a Cafeína o Isometepteno.
- Pacientes que desarrollen broncoespasmo u otra reacción anafilactoide (Ej. Urticaria, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico) a analgésicos como: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Alergia a cualquiera de los excipientes, al ácido acetilsalicílico o a los AINES
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Infantes menores de 3 meses de edad ó 5 Kg. de peso corporal.  
En infantes entre 3 y 11 meses de edad, metamizol (Dipirona) no debe ser inyectado por la vía intravenosa.
- Embarazo (no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo)
- Lactancia
- Disfunción hepática severa o disfunción renal
- Úlcera péptica
- Glaucoma, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.
- Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal. Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

## Nuevas Advertencias:

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmunológico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia ( $< 1500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.

**Pancitopenia:** En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

**Shock anafiláctico:** Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos.

Dipirona debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

Cuando el uso parenteral de Dipirona se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La Dipirona debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirona en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Use bajo estricta fórmula médica.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $< 30\text{mL}/\text{min}$ ).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.



### Nuevas Precauciones:

Se recomienda que Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad. Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos.

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, Dipirona, Cafeína. En pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

**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 actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014**
- **Información para prescribir versión actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014**

### Nuevas Contraindicaciones:

#### No debe ser administrado en pacientes con:

Acta No. 24 de 2014

Página 492 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.
- Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función médular ósea (Ej.: con posterioridad a tratamiento citostático) o enfermedad del sistema hematopoyético.
- El uso se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.
- Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a pirazolonas (Ej.: fenazona, propifenazona) o pirazolidinas (Ej.: fenilbutazona, oxifenbutazona) o a los demás componentes de la fórmula del producto, incluyendo por ejemplo una previa agranulocitosis por alguna de estas sustancias.
- Hipersensibilidad a Cafeína o Isometepteno.
- Pacientes que desarrollen broncoespasmo u otra reacción anafilactoide (Ej. Urticaria, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico) a analgésicos como: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Alergia a cualquiera de los excipientes, al ácido acetilsalicílico o a los AINES
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Infantes menores de 3 meses de edad ó 5 Kg. de peso corporal.  
En infantes entre 3 y 11 meses de edad, metamizol (Dipirona) no debe ser inyectado por la vía intravenosa.
- Embarazo (no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo)
- Lactancia
- Disfunción hepática severa o disfunción renal
- Úlcera péptica
- Glaucoma, insuficiencia cardiaca y arteriosclerosis.
- Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal. Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

## Nuevas Advertencias:

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia ( $< 1500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.

**Pancitopenia:** En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

**Shock anafiláctico:** Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos.

Dipirona debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

Cuando el uso parenteral de Dipirona se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La Dipirona debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirona en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Use bajo estricta fórmula médica.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $< 30$  mL/min).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

### Nuevas Precauciones:

Se recomienda que Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad. Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antiinflamatorios, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos.

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, Dipirona, Cafeína. En pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

#### 3.4.10. MIGRINON TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20005954  
Radicado : 2014120328  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene dipirona (metamizol sódico) EP 100% 300 mg, isometepteno mucato USP 100% 30 mg, cafeina anhidra USP 100% 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 24 de 2014

Página 495 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Analgésico, antiespasmódico, se indica para el tratamiento de diferentes tipos de dolor de cabeza y dolor tipo colico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquier clase de analgésicos y antirreumáticos, úlcera péptica, insuficiencia hepática y/o renal, hemopatías, hipertensión, insuficiencia cardiaca y arterioesclerosis, deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, porfiria hepática aguda, niños menores de 6 años, embarazo y lactancia. Usese con precaución en pacientes con glaucoma. Puede producir agranulocitosis a veces fatal. Asma bronquial alérgica. En pacientes de edad avanzada con precario estado de salud se recomienda la reducción de la dosis. No debe ingerirse en ayunas. Evitese tomar este medicamento simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

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 actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014
- Información para prescribir versión actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014

Nuevas Contraindicaciones:

No debe ser administrado en pacientes con:

- Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.
- Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa.
- Deterioro de la función médular ósea (Ej.: con posterioridad a tratamiento citostático) o enfermedad del sistema hematopoyético.
- El uso se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.
- Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a pirazolonas (Ej.: fenazona, propifenazona) o pirazolidinas (Ej.: fenilbutazona, oxifenbutazona) o a

Acta No. 24 de 2014

Página 496 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

los demás componentes de la fórmula del producto, incluyendo por ejemplo una previa agranulocitosis por alguna de estas sustancias.

- Hipersensibilidad a Cafeína o Isometepteno.
- Pacientes que desarrollen broncoespasmo u otra reacción anafilactoide (Ej. Urticaria, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico) a analgésicos como: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Alergia a cualquiera de los excipientes, al ácido acetilsalicílico o a los AINES
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Infantes menores de 3 meses de edad ó 5 Kg. de peso corporal.  
En infantes entre 3 y 11 meses de edad, metamizol (Dipirona) no debe ser inyectado por la vía intravenosa.
- Embarazo (no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo, ver sección de Embarazo y Lactancia)
- Lactancia (ver sección de Embarazo)
- Disfunción hepática severa o disfunción renal
- Úlcera péptica
- Glaucoma, insuficiencia cardiaca y arteriosclerosis.
- Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal. Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmunoalérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia ( $< 1500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.



**Pancitopenia:** En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

**Shock anafiláctico:** Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos

Dipirona debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

Cuando el uso parenteral de Dipirona se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La Dipirona debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirona en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Use bajo estricta fórmula médica.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

**Precauciones:**

Se recomienda que Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad. Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Acta No. 24 de 2014

Página 498 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos.

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, Dipirona, Cafeína. En pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

**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 actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014**
- **Información para prescribir versión actualizada según CCDS V5.0-LRC-14-Marzo-2014 Revisión Julio 2014**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

#### **No debe ser administrado en pacientes con:**

- **Debido a la acción simpática vasoconstrictora que el isometepteno puede causar, debe administrarse con cuidado a pacientes hipertensos y está totalmente contraindicada en las crisis hipertensivas.**
- **Presencia de discrasias sanguíneas o de determinadas enfermedades metabólicas, como porfiria o la deficiencia congénita de glucosa-6- fosfato-deshidrogenasa.**
- **Deterioro de la función medular ósea (Ej.: con posterioridad a tratamiento citostático) o enfermedad del sistema hematopoyético.**
- **El uso se contraindica en alta dosificación por período prolongado sin supervisión médica.**
- **Estado de hipersensibilidad e intolerancia a la dipirona o a pirazolonas (Ej.: fenazona, propifenazona) o pirazolidinas (Ej.: fenilbutazona, oxifenbutazona) o a los demás componentes de la fórmula del producto,**

incluyendo por ejemplo una previa agranulocitosis por alguna de estas sustancias.

- Hipersensibilidad a Cafeína o Isometepteno.
- Pacientes que desarrollen broncoespasmo u otra reacción anafilactoide (Ej. Urticaria, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico) a analgésicos como: salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno.
- Alergia a cualquiera de los excipientes, al ácido acetilsalicílico o a los AINES
- Porfiria hepática aguda intermitente (riesgo de inducción de ataques de porfiria).
- Deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- Infantes menores de 3 meses de edad ó 5 Kg. de peso corporal.  
En infantes entre 3 y 11 meses de edad, metamizol (Dipirona) no debe ser inyectado por la vía intravenosa.
- Embarazo (no se recomienda su uso durante el primer y tercer trimestre de embarazo, ver sección de Embarazo y Lactancia)
- Lactancia (ver sección de Embarazo)
- Disfunción hepática severa o disfunción renal
- Úlcera péptica
- Glaucoma, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.
- Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Gotas está contraindicado para niños con menos de 1 año, debido a la posibilidad de interferencia con la función renal. Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Tabletas está contraindicado para niños menores de 12 años.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

La agranulocitosis inducida por metamizol (Dipirona) es un accidente de origen inmuno-alérgico que dura por lo menos una semana. Esta reacción es muy rara, puede ser severa y amenazar la vida, y puede ser fatal. No son dosis-dependiente y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Todos los pacientes deben ser advertidos para discontinuar la medicación y consultar a su médico inmediatamente, si ocurre alguno de los siguientes signos y síntomas relacionados a neutropenia: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En los eventos de neutropenia ( $< 1500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y un

hemograma debe ser monitorizado y controlado urgentemente hasta regresar a los valores normales.

**Pancitopenia:** En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con metamizol.

**Shock anafiláctico:** Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos

**Dipirona** debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

Cuando el uso parenteral de Dipirona se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La Dipirona debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirona en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

Evítese tomar este medicamento con el consumo excesivo de alcohol. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Use bajo estricta fórmula médica.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

#### Precauciones:

Se recomienda que Isometepteno, Dipirona, Cafeína. Se administre solamente bajo supervisión médica en niños mayores a 1 año de edad. Pacientes en los que el sistema hematopoyético está debilitado (por ejemplo pacientes con terapia citostática) solamente deberán utilizar dipirona bajo supervisión médica y atento monitoreo de sus exámenes de laboratorio.

Se recomienda cautela en pacientes con asma bronquial o infecciones respiratorias crónicas y pacientes hipersensibles a analgésicos y medicamentos antirreumáticos, (asma causada por analgésicos, intolerancia a analgésicos) y que son, por lo tanto, susceptibles a crisis de asma inducidas por medicamentos o choque anafiláctico ocasionado por dipirona.

Lo mismo se aplica a individuos que reaccionan a bebidas alcohólicas (incluso en pequeñas cantidades), estornudando, llorando, presentando rubor acentuado, como también a individuos con alergia a alimentos, pelo animal, tinturas de cabello y agentes preservativos.

A pesar de que la intolerancia a analgésicos es extremadamente rara, el riesgo de choque es mayor después de la administración parenteral que por vía oral o rectal. La administración de Isometepteno, Dipirona, Cafeína. En pacientes con amigdalitis o cualquier otra condición que afecte la boca y la garganta, debe ejercerse con cuidado especial ya que la condición existente podrá enmascarar un síntoma previo de agranulocitosis (angina agranulocítica).

#### 3.4.11. KIOVIG

Expediente : 19975421  
Radicado : 2014072219  
Fecha : 16/06/2014  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada mililitro contiene inmunoglobulina humana (al menos 98% es inmunoglobulina G) 100mg

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.

Acta No. 24 de 2014

Página 502 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- \* 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.

La anterior información, acogida por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora mediante acta no. 36 de julio de 2013, numeral 3.3.3.

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 los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión CCDS 20020120914 de Sep 14 de 2012

Nuevas contraindicaciones: El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ( $IgA < 0,05$  g/L) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas cantidades de IgA (en una concentración promedio de 37 mcg/mL).

Nuevas Precauciones y Advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una



reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

**Precauciones especiales:**

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardiaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
  - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
  - Obesidad
  - Diabetes mellitus,
  - Trastorno trombofílico adquirido o congénito
  - Antecedentes de enfermedad vascular,
  - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV (incluida kiovig).

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV (incluido kiovig). La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV (incluido kiovig). Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

#### Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento

del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Aprobación de inserto versión CCDS 20020120914 de Sep 14 de 2012

**Nuevas contraindicaciones:** El uso de Kiovig está contraindicado en pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Los pacientes que presentan deficiencia de IgA ( $IgA < 0,05 \text{ g/L}$ ) pueden desarrollar anticuerpos a la IgA, lo cual puede ocasionar una reacción anafiláctica severa. Se han reportado casos de anafilaxis debido al uso de Kiovig a pesar de que contiene bajas cantidades de IgA (en una concentración promedio de  $37 \mu\text{g/mL}$ ).

**Nuevas Precauciones y Advertencias:**

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que Kiovig se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Kiovig.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Kiovig a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

**Embarazo y lactancia:**

No se cuenta con información suficiente sobre el uso de Kiovig en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

**El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para**

cada paciente de manera individual antes de formular Kiovig.

**Precauciones especiales:**

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV (incluida Kiovig), incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardiaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
  - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
  - Obesidad
  - Diabetes mellitus,
  - Trastorno trombofílico adquirido o congénito
  - Antecedentes de enfermedad vascular,
  - Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia





brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

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

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

#### Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de Kiovig en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con igual principio activo, forma farmacéutica y concentración, para que ajusten sus contraindicaciones, precauciones y advertencias, a las conceptuadas.

#### 3.4.12. INVIRASE TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 19960832  
Radicado : 2014073352  
Fecha : 18/06/2014  
Interesado : F. Hoffmann-La roche LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Saquinavir

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Siempre debe administrarse en asociación con ritonavir y otros antirretrovíricos

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a saquinavir, ritonavir o a cualquier otro componente de los comprimidos recubiertos, reforzado no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Aprobación de inserto versión Diciembre de 2013

Nuevas contraindicaciones:

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, al ritonavir o a cualquier otro componente del medicamento.  
Invirase/ritonavir no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales.

La tabla 1 recoge los fármacos que no deben administrarse con Invirase/ritonavir:

Tabla 1 Fármacos contraindicados con Invirase potenciado con ritonavir

Grupo farmacológico	Fármacos del grupo contraindicados con Invirase/ritonavir	Posible efecto secundario
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona	Arritmia potencialmente mortal
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Arritmia potencialmente mortal
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Toxicidad ergótica aguda
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia potencialmente mortal
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Neurolépticos	Pimozida	Arritmia potencialmente mortal
	<b>Quetiapina</b>	<b>Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina</b>
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Sedación prolongada/aumentada
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente

la hipopotasemia no corregida. Está contraindicada la administración de Invirase/ritonavir con algunos fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos.

Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave

**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:

**Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al saquinavir, al ritonavir o a cualquier otro componente del medicamento. Invirase/ritonavir no debe administrarse junto con fármacos con los que podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales.**

La tabla 1 recoge los fármacos que no deben administrarse con Invirase/ritonavir:

Tabla 1 Fármacos contraindicados con Invirase potenciado con ritonavir

Grupo farmacológico	Fármacos del grupo contraindicados con Invirase/ritonavir	Posible efecto secundario
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona	Arritmia potencialmente mortal
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Arritmia potencialmente mortal
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Toxicidad ergótica aguda
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia potencialmente mortal
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Neurólépticos	Pimozida	Arritmia potencialmente mortal
	<i>Quetiapina</i>	<i>Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina</i>
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Sedación prolongada/aumentada
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave

**Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida. Está contraindicada la administración de Invirase/ritonavir con algunos fármacos que presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos.**

**Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave**

### **3.4.13. DOVESTAC® 20 mg CONCENTRADO INYECTABLE PARA SOLUCION PARA INFUSION**

Expediente : 20062845

Radicado : 2013060846

Fecha : 2013/06/06

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

Composición: Cada vial de 0.5mL contiene 20 mg de docetaxel anhidro

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario. Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa. Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable (estadío III o IV), con buen estado funcional. Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente y coadyuvante y tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos. Docetaxel en combinación con cisplatino y 5- fluorouracilo para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm<sup>3</sup> (milímetro cúbico).

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 autorización del inserto y la información para prescribir ambos versión 05 del 06 de febrero del 2014 de los cuales se adjunta copia, además de conceptuar sobre las contraindicaciones y advertencias del producto de la referencia y si es pertinente incluir en el inserto las advertencias recomendadas por sala en el Acta No. 37 de 2010 numeral 3.1.2.16 para un producto similar.

Las contraindicaciones y advertencias solicitadas por parte del grupo técnico para el producto son las que se encuentran en el inserto y los artes allegados por el interesado, a la letra serian:

Contraindicaciones:

Docetaxel está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con recuento de neutrófilos inicial  $<1500$  células/mm<sup>3</sup>,
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección dosis y administración).

Advertencias: Producto de uso delicada Adminístrese por prescripción y bajo estricta vigilancia facultativa / médica. Uso exclusivo del médico especialista. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el facultativo / médico lo indique. No exceda la dosis prescrita.

Las advertencias que se recomendaron en el Acta No. 37 de 2010 numeral 3.1.2.16 fueron:

Advertencias: Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg/día, comenzando un día antes de la perfusión. Con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Advertencias para el producto de la referencia deben ser:

**Advertencias:** Uso exclusivo del médico especialista. Los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg/día, comenzando un día antes de la perfusión. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el



facultativo/médico lo indique. Con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por hipotensión, broncoespasmo y rash o eritema generalizado. No exceda la dosis prescrita.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las Advertencias recomendadas y reenviarlo para su evaluación.

**3.4.14. CELSENTRI® 150 mg  
CELSENTRI® 300 mg**

Expediente : 19989116/19989118

Radicado : 2013094954

Fecha : 2014/09/22

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de maraviroc.

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de maraviroc.

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 cuáles deben ser las contraindicaciones de los productos Celsentri 150 y 300 mg, debido a la siguiente situación:

1- A la fecha en base de datos de los productos se encuentra:

Celsentri 150 mg (Exp. 19989116)

Contraindicaciones: (Del Registro) Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Celsentri 300 mg (EXP 19989118)

Contraindicaciones: (Del Registro) Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Aprobadas mediante Resolución No. 2012032072 de 02/11/2012, con base en el concepto del acta 08 de 2012 numeral 3.3.4.

2- Mediante el Acta No. 23 de 23 de mayo de 2012, numeral 3.3.48., la Comisión Revisora conceptúo para Celsentri 150 mg y 300 mg.

“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la modificación de indicaciones, propuesta por el interesado, por cuanto no presentó evidencia clínica que sustente el uso en pacientes naive. La Sala considera que el interesado debe conservar en el ítem de contraindicaciones: Menores de 18 años y mayores de 65 años. Por lo anterior esta Sala recomienda no aceptar la Información para prescribir”

3- Mediante el Acta No. 47 de 5, 6 y 7 de noviembre de 2013 numeral 3.3.18., la Comisión Revisora conceptúo para los dos productos, Celsentri 150mg y Celsentri 300 mg:

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

- Modificación de dosificación.
  - Modificación de indicaciones.
  - Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
  - Interacciones.
  - Inserto versión PDS14/IPI03 de fecha 14 de Junio de 2013.
  - Información para prescribir versión PDS14/IPI03 de fecha 14 de Junio de 2013.
- (...)

Pero el revisar el contenido se aprobó únicamente “Precauciones y advertencias”, conforme lo solicitó el interesado en el formulario y no se hizo ninguna referencia respecto a las contraindicaciones de los dos productos.

4- Dentro del contenido de las dosificación y las nuevas precauciones y advertencias aprobadas en el Acta No. 47 de 5, 6 y 7 de noviembre de 2013 numeral 3.3.18., se encuentran las siguientes inconsistencias frente a las contraindicaciones aprobadas a la fecha para el producto Celsentri 150 mg, para el cual según el histórico que reposa en la base de datos no se ha solicitado modificación de Contraindicaciones a la fecha, por parte del interesado:

Celsentri 150 mg (Exp 19989116)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Acta No. 47 de 5, 6 y 7 de noviembre de 2013 numeral 3.3.18. (Celsentri 150 mg (Exp 19989116) y Celsentri 300 mg (Exp 19989118)

(...)Dosis y Administración: La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH. Al iniciar la terapia con Celsentri® deberán considerarse los siguientes puntos: (...) Niños: La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños. Pacientes de edad avanzada La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri® a pacientes de edad avanzada. Nuevas precauciones y advertencias: Seguridad hepática: Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri® durante los estudios con sujetos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática. Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con Celsentri que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri® y efavirenz. Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri®. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada). Dado que existe información muy limitada en pacientes con co- infección de hepatitis B/C, deberá ejercerse especial precaución al tratar estos pacientes con Celsentri. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse también a la información del producto pertinente para estos medicamentos. Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar. La seguridad y eficacia de Celsentri® no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una

Acta No. 24 de 2014

Página 518 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población. (...) Embarazo y lactancia Fertilidad: No existe información sobre los efectos del maraviroc sobre la fertilidad humana. En ratas, no existieron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras. Embarazo: No se cuenta con información clínica significativa sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional /fetal, parto o desarrollo postnatal. Solo deberá usarse maraviroc durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Lactancia: Los estudios con ratas lactando indican que el Maraviroc es extensamente excretado en la leche de ratas. Se desconoce si el Maraviroc se excreta en la leche. Se deberá dar instrucciones a las madres de que no amamenten si están recibiendo maraviroc debido al potencial de transmisión del VIH y cualquier posible efecto indeseable en los lactantes. (...)

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita indicar cuales deben ser las contraindicaciones, si aplica para las dos concentraciones del producto (150 mg y 300 mg) y dependiendo de su decisión al respecto, si es el caso ajustar las precauciones y advertencias aprobadas para el producto en el Acta No. 47 de 5, 6 y 7 de noviembre de 2013 numeral 3.3.18., se anota que los documentos: Inserto versión PDS14/IPI03 de fecha 14 de Junio de 2013 e Información para prescribir versión PDS14/IPI03 de fecha 14 de Junio de 2013, recomendada su aprobación mediante el acta enunciada, en contraindicaciones solamente se reporta: "Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes." :

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

O

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para el producto Celsentri® en las concentraciones de 150 mg y 300 mg, quedando así:

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

## Precauciones y advertencias:

### Seguridad hepática:

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anomalías en las pruebas de función hepática.

Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con Celsentri que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Dado que existe información muy limitada en pacientes con co- infección de hepatitis B/C, deberá ejercerse especial precaución al tratar estos pacientes con Celsentri. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse también a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

### Reacciones cutánea y de hipersensibilidad graves:







causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

#### **Tropismo:**

Celsentri debe ser tomado como parte de un régimen antirretroviral combinado. En condiciones óptimas Celsentri deberá ser combinado con otros antirretrovirales a los que sea susceptible el virus del paciente (referirse a la Farmacodinamia).

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

#### **Ajuste de la dosis:**

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de Celsentri cuando Celsentri se co-administre con inhibidores y/o inductores de la CYP3A dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos del Celsentri (referirse Dosis y Administración e Interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con Celsentri.

## Información para Pacientes:

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo al Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que el Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

### 3.4.15. Z- BEC® GRANULADO

Expediente : 19924477  
Radicado : 2014062010  
Fecha : 2014/05/23  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada 10 g contienen Vitamina A 5300 U.I., Vitamina B1 (Mononitrato de Tiamina) 2.5 mg, Vitamina B2 (Riboflavina) 2.5 mg, Vitamina B6 (Clorhidrato de Piridoxina) 1.5 mg, Vitamina B12 (Cianocobalamina) 7.0 mcg, Vitamina B3 (Nicotinamida) 37 mg, Vitamina C (Ácido Ascórbico) 100 mg, Vitamina B5 (Pantotenato de Calcio) 10 mg y Zinc 11.25 mg (equivalente a Sulfato de Zinc 32.5 mg)

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Suplemento multivitaminico con zinc.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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:

Nuevas Contraindicaciones: No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa.

Nuevas Precauciones y advertencias: Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares.

Acta No. 24 de 2014

Página 524 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo Diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

- Resumen de características del producto - SPC Versión 2.0 - Mayo de 2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.4.9., en el sentido de recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, así:

**Nuevas Contraindicaciones:** No consumir si presenta hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No usar zinc en pacientes con falla renal severa.

**Nuevas Precauciones y advertencias:** Si está consumiendo otros suplementos de vitaminas y minerales, lea las etiquetas, ya que pueden contener ingredientes similares. Contiene manitol, sorbitol y azúcar como excipientes, por lo que debe tenerse precaución en la administración a pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo Diabetes mellitus. Mantenga fuera del alcance de los niños. No exceder la dosis diaria recomendada. En caso de sobredosis accidental, descontinúe su uso y consulte al médico para asistencia inmediata. Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Resumen de características del producto - SPC Versión 2.0 - Mayo de 2014, para el producto de la referencia.

### 3.4.16. ULTIBRO- BREEZHALER®

Expediente : 20064394  
Radicado : 2014100414  
Fecha : 2014/08/12  
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Acta No. 24 de 2014

Página 525 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol equivalente a indacaterol 110 µg, 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a glicopirronio 50 µg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad al indacaterol, glicopirronio o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inclusión reacciones adversas
- Inserto y declaración sucinta 2013-PSB/GLC-0661-s de 14 de marzo de 2014
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias

Nuevas Contraindicaciones:

Ultibro Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

- Inclusión en reacciones adversas:

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Durante la comercialización del producto se ha notificado la siguiente reacción adversa: angioedema (de frecuencia desconocida).

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

- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Inclusión reacciones adversas**
- **Inserto y declaración sucinta 2013-PSB/GLC-0661-s de 14 de marzo de 2014**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Ultibro Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.**

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones**

##### **Hipersensibilidad**

**Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.**

**-Inclusión en reacciones adversas:**

**Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

**Durante la comercialización del producto se ha notificado la siguiente reacción adversa: angioedema (de frecuencia desconocida).**



### 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

#### 3.6.1. HIZENTRA® 2 g/ 10 mL

Expediente : 20060251  
Radicado : 2013030667  
Fecha : 2014/09/09  
Interesado : CSL Behring AG

Composición: Cada vial de 10 mL de solución contiene inmunoglobulina humana 2g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de IGG con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo Gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrarse por vía intravascular. Advertencias y precauciones especiales de uso: en caso de administración accidental de Hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

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 llamar a revisión de oficio al producto de la referencia, dado que evaluada la Resolución No.2014012761 de 8 de mayo de 2014, mediante la cual este despacho aprobó el registro sanitario, se incluyó para el producto las presentaciones comerciales con tres tapones: clorobutilo, bromobutilo e isobutilo con una información técnica que solo soporta la estabilidad en condiciones de refrigeración (2-8°C) para el tapón de clorobutilo.

Por tanto el interesado debe allegar los estudios de estabilidad en condiciones de refrigeración (2-8°C) del producto con los tapones de bromobutilo e isobutilo.

De acuerdo a lo referido en el Artículo 100 del Decreto 677/95 “El INVIMA podrá ordenar en cualquier momento la revisión de un producto amparado por registro sanitario, con el fin de determinar si el producto y su comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario y a las disposiciones sobre la materia”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio al producto Hizentra® 2 g/ 10 mL, con número de expediente: 20060251, con el fin de verificar que las condiciones de comercialización se ajustan a las condiciones en las cuales se otorgó el registro sanitario.

### 3.6.2. VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Radicado : 14105579

Fecha : 2014/10/22

Interesado: Grupo de Programas Especiales - Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora sobre revisión de contraindicaciones, precauciones y advertencias para los productos que contienen la Vacuna contra el virus del Papiloma Humano.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos ha emitido los siguientes conceptos respecto a los productos Gardasil® y Cervarix®:

a. Gardasil®

ACTA 49 de Octubre de 2010: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la ampliación del grupo etario sugerida por el interesado en niñas y mujeres de 9 hasta 45 años.

La Sala considera que el interesado debe enviar la información para prescribir actualizada para su evaluación. Adicionalmente la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento al concepto emitido en Acta No. 18 de 2009: “CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 24 de 2014

Página 529 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

recomienda llamar a REVISIÓN DE OFICIO el producto Gardasil®Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6. 11. 16 .18, con el fin de revisar las indicaciones para niños y adolescentes varones”, en el sentido de aclararlas

ACTA 09 de Marzo de 2012: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar, para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de grupo etario.
- Inserto versión 022011.
- Información para prescribir versión 022011.

Nuevas indicaciones:

Gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de Papiloma Humano (VPH)

Gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18
  - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:
    - Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
    - Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
    - Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
    - Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
    - NIV grado 1 y NIVa grado 1
    - Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:
      - Cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18
      - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11
- Instituto Nacional de Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:
- Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Nuevo dosificación y grupo etario:

Dosificación: Gardasil se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente programa:

- Primera dosis: En la fecha elegida.
- Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis.
- Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis.

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un periodo de 1 año.

Si fuera necesario un programa de vacunación alterno, la segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis.

Método de administración:

Gardasil se deberá administrar intramuscularmente en la región deltoidea del brazo o en el área anterolateral superior del muslo. Gardasil no se debe inyectar intravascularmente. Tampoco han sido objeto de estudio la administración subcutánea ni intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

La jeringa pre-llenada es sólo para un único uso y no se deberá usar para más de un individuo. Para viales de uso único se debe usar una jeringa y aguja estéril individual para cada individuo.

La vacuna se deberá usar tal cual se suministra; no es necesario dilución ni reconstitución. Se deberá usar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar bien inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de agitar bien, Gardasil es un líquido blanco, turbio. Los productos parenterales del fármaco deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración, con respecto a materia particulada y decoloración. Desechar el producto si existen materias particuladas o si existe decoloración.

Uso de Vial de Dosis Única: Retirar la dosis de la vacuna de 0.5 mL del vial de dosis única usando una aguja y jeringa estéril libre de pereservantes, antisépticos y detergentes. Una vez que el vial de dosis única ha sido penetrado, la vacuna extraída se deberá usar inmediatamente, y el vial se deberá desechar.

Uso de Jeringa Prellenada: Inyectar todo el contenido de la jeringa.

ACTA 11 de 2014: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la Actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación del principio activo, dado que la misma no afectan la seguridad y eficacia del producto final, y el fabricante adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, deben quedar así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® no deben recibir más dosis de Gardasil®. No administrar por vía intravascular, subcutánea e intradérmica. La administración de Gardasil® debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

**Precauciones y advertencias:** Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal, NIC, NIV, o NIVA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes el sincope alguna vez asociados con caídas, se ha presentado después de la vacunación con Gardasil® por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de Gardasil®. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora un defecto genético. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). U otras causas. Podría tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en

estos individuos. Vacunación durante el embarazo: No se recomienda la vacunación durante el periodo de gestación debido a ausencia de estudios clínicos que demuestre seguridad. Síndrome de Guillan-barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos.

La Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, para lo de su competencia.

b. Cervarix®

ACTA 12 de Marzo de 2011: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con la literatura científica el uso de la vacuna para el virus del papiloma se acepta hasta la edad de 45 años. La Sala reitera que no se ha presentado evidencia de la utilidad de esta vacuna para su uso en varones, y por lo tanto no ha sido aceptada y no puede promocionarse para esta indicación.

ACTA 33 de Julio de 2011: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aceptar el grupo etario de 10 años hasta los 45 años de edad, dado que la evidencia clínica presentada por el interesado no es clara para sustentarlo hasta los 55 años. Si el interesado se ajusta a esta recomendación se da por terminado el proceso de llamado a revisión de oficio.

ACTA 62 de Diciembre de 2011: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la definición del grupo etario, para mujeres de 10 a 45 años, para la prevención de infecciones persistentes, lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix causado por el virus de papiloma humano (VPH) tipos 16 Y 18. Con respecto a la nueva indicación solicitada esta Sala considera que el interesado debe presentar información adicional sobre niveles de anticuerpos, y especificidad que demuestre que la vacuna protege contra virus oncogénicos diferentes a los tipos 16 y 18, por cuanto la información allegada no es concluyente

ACTA 12 de 2014: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, deben incluir lo siguiente:



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de la vacuna no deben recibir más dosis de la vacuna. No administrar por vía intravascular, subcutánea e intradérmica. La administración de la vacuna debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

Precauciones y advertencias: Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con la vacuna puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal, NIC, NIV, o NIVA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes el sincope alguna vez asociados con caídas, se ha presentado después de la vacunación con la vacuna por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de la vacuna. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora un defecto genético. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). U otras causas. Podría tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos. Vacunación durante el embarazo: No se recomienda la vacunación durante el periodo de gestación debido a ausencia de estudios clínicos que demuestre seguridad. Síndrome de Guillan-barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos.

Adicionalmente, la Sala solicita al Grupo de Programas Especiales –Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos se revise la información solicitada por el Grupo de Registros Sanitarios y la Información de Seguridad que se encuentre disponible para los productos Cervarix® y Gardasil®.

Adicionalmente, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.7., en el sentido de especificar la dosificación del producto así:

Dosificación:

Acta No. 24 de 2014

Página 534 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Desde 9 hasta incluso 14 años de edad al momento de la primera inyección, Cervarix se puede administrar con un esquema ya sea de 2 ó 3 dosis.

A partir de los 15 años de edad y mayores, solamente se recomienda el esquema de 3 dosis.

- Esquema de 2 dosis: El esquema de vacunación es en los meses 0 y 6. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 5 y 7 meses después de la primera dosis.
- Esquema de 3 dosis: El esquema de vacunación recomendado es a los 0, 1 y 6 meses. Si es necesaria la flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis de reto.

Por último, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 44 de 2013, numeral 3.13.7., en el sentido de corregir el año del Acta citada, siendo lo correcto 2011 y no como aparece en el Acta mencionada.

En Marzo de 2009 el INVIMA publica una alerta temprana relacionada con la vacuna: “INVIMA SOLICITA VIGILANCIA ACTIVA A MUJERES VACUNADAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO”: “En atención a los reportes de la Agencia Española de Medicamentos - AGEMED sobre 2 casos de reacciones adversas serias (crisis convulsivas) en mujeres que recibieron la segunda dosis de GARDASIL®, vacuna utilizada contra el virus de papiloma humano, el INVIMA solicita a las EPS e IPS del País realizar vigilancia activa a las mujeres receptoras de este producto”.

FUENTE: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/Prensa/alerta-sanitaria/Alerta03\\_03mar09\\_Vacuna.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/Prensa/alerta-sanitaria/Alerta03_03mar09_Vacuna.pdf)

Una vez revisada la información de las contraindicaciones y advertencias establecidas para Gardasil® y Cervarix® en las actas 11 y 12 de 2014, se encuentra que se incluyó la información establecida en agencias reguladoras internacionales, sin embargo, se recomienda como análisis y propuestas por parte del Grupo Programas Especiales-Farmacovigilancia:

1. Considerar la modificación de las advertencias en los insertos, información para prescribir, etiquetas, cajas plegadizas para cada uno de los productos con el fin de informar:
  - Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.
  - Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.
2. Considerar la inclusión de precauciones en insertos e información para prescribir para las presentaciones en jeringa prellenada de las vacunas contra el virus del Papiloma Humano que se están comercializando actualmente:
  - Sensibilidad al látex; las jeringas precargadas contienen protector y/o émbolo de goma de látex y de caucho natural seco.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio a los productos Cervarix® y Gardasil®, identificados con número de expediente 19981555 y 19972109 con el fin de incluir dentro de las Advertencias, lo siguiente:

- Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.
- Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa.

Y para las presentaciones en jeringa prellenada de las vacunas contra el virus del Papiloma Humano, se debe incluir en el ítem de Precauciones:

- Sensibilidad al látex; las jeringas precargadas contienen protector y/o émbolo de goma de látex y de caucho natural seco.

### 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN

#### 3.8.1. XTANDI®

Expediente : 20067345  
Radicado : 14009045/2014028655/2013108691/2014095464  
Fecha : 2014/08/01  
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A.  
Fabricante : Catalent Pharma Solutions LLC.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución 2014018917, que acoge el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.7., en la cual se resuelve negar el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado sustenta que el estudio comparativo solicitado mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.7., es de carácter adicional y que los datos de supervivencia global son significativos, 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 cápsula blanda contiene 40 mg enzalutamida.

**Forma farmacéutica:** Cápsula blanda.

**Indicaciones:** Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, mujeres en embarazo o en capacidad de quedar embarazadas

Acta No. 24 de 2014

Página 537 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Precauciones:** Riesgo de crisis epilépticas, lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales o alcoholismo, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes, administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal moderada Clase B, no se recomienda administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave esto ya que se elimina la Enzalutamida principalmente por vía hepática. Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

**Advertencias:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante con Xtandi. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos, en caso de que se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9, se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR). En el ensayo AFFIRM se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses) ó angina inestable reciente (últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de fase III o IV.

**Reacciones adversas:** Las más comunes y de manera frecuente son Neutropenia, alucinaciones visuales, ansiedad, trastorno cognoscitivo, alteración de la memoria, hipertensión, piel seca prurito y de manera poco frecuente Leucopenia crisis epiléptica, amnesia, alteración de la atención.

**Dosificación y grupo etario:**

**Dosis:** 160 mg en una sola dosis.

**Grupo Etario:** Hombres Adultos

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** Inhibidores e inductores del CYP28, Inhibidores e inductores del CYP3A4, Se espera que haya interacción con medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. Se esperan interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Durante el primer mes de tratamiento con Enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas

pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida.

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

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.**

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

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

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

**3.8.2. RELVAR® ELLIPTA® 100µg/25 µg  
RELVAR® ELLIPTA® 200µg/25µg**

Expediente : 20067558  
Radicado : 2013111422/2014120542  
Fecha : 2014/09/19  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada inhalación única de fluticasona/vilanterol proporciona una dosis entregada de 92 µg de Furoato de Fluticasona y 22 µg Vilanterol  
Cada inhalación única de fluticasona/vilanterol proporciona una dosis entregada de 184 µg de Furoato de Fluticasona y 22 µg Vilanterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución 2014025349 generada por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2013, numeral 3.1.1.8., donde se conceptuo lo siguiente:

Acta No. 24 de 2014

Página 539 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



- a) No recomendar la indicación en asma “por cuanto los estudios presentados no son concluyentes para demostrar la real utilidad del producto en esta indicación.”
- b) Incluir como advertencia “Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)”
- c) Ajustar el Inserto y la Información para Prescribir a fin de eliminar la indicación en asma e incluir las advertencias y precauciones indicadas en el literal b), y reenviar estos documentos para su evaluación.

Mediante la resolución 2014025349, se resolvió:

- a) Aprobar la evaluación farmacológica para los productos Relvar® Ellipta® 100µg/25µg, Relvar® Ellipta® 200µg/25µg, sin la indicación en asma y con la advertencia de Riesgo de muerte con el uso de beta estimulantes de vida media larga (LABA)
- b) Negar el inserto y la información para prescribir versión GDS02/IPI02 de fecha 18 de Diciembre de 2012, por cuanto tales documentos deben ser ajustados y sometidos nuevamente a evaluación por parte de la Comisión Revisora. No se pronunció la Sala respecto a la información para prescribir e inserto GDS03/IPI03 del 6 de diciembre de 2013, documentos adjuntos con la respuesta al auto.

Teniendo en cuenta lo anterior se interpone el recurso de reposición, a fin de demostrar que:

-El producto Relvar presenta una evidente utilidad para el tratamiento del Asma y por tanto dicha información debe ser aprobada.

-No resulta clínicamente pertinente incluir la advertencia de riesgo de muerte por uso de LABA en los términos en que fueron planteados por la Comisión Revisora en su concepto del Acta No. 07 de 2014. Dicha advertencia debe relacionarse con el tratamiento de asma.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.8., en el sentido de negar la indicación de Asma, por cuanto no se ha establecido de manera concluyente la verdadera utilidad del producto de la referencia, en cuanto a la eficacia y la seguridad en dicha patología, teniendo en cuenta que en los estudios allegados se incluyeron pacientes con asma persistente o no controlada de moderada a severa, quienes podían recibir otros fármacos como beta dos de vida media corta y anticolinérgicos. Asimismo, algunos resultados no fueron superiores al placebo en cuanto a la media ponderada de VEF1.

Acta No. 24 de 2014

Página 540 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Adicionalmente, se informa que entes regulatorios internacionales de referencia no han aprobado este producto en el tratamiento del Asma.**

**En cuanto a la advertencia del riesgo de muerte por uso de LABA, la Sala considera que puede quedar así:**

**“Riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada (LABA).**

**Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma mostró que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA”**

### **3.8.3. ABRAXANE**

Expediente : 20064116  
Radicado : 2013075690  
Fecha : 06/08/2014  
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición: Cada vial contiene 100 mg de nanopartículas de paclitaxel ligado a albumina.

Composición: Polvo liofilizado para suspensión inyectable

Indicaciones:

- **Cáncer de mama metastásico:** Abraxane<sup>®</sup> está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.
- **Cáncer de pulmón no microcítico:** Abraxane<sup>®</sup> está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.

Acta No. 24 de 2014

Página 541 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.

#### Cáncer de pulmón no microcítico

**Abraxane<sup>®</sup> está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.**

#### Adenocarcinoma de páncreas metastásico:

**Abraxane<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.**

### 3.8.4. FENITOÍNA SÓDICA

Expediente : 20069400  
Radicado : 2013131464 / 2014110128  
Fecha : 01/09/2014  
Interesado : Novamed S.A.  
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.2.6., mediante el cual se recomendó negar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. *“En la documentación allegada no se especifica el pH al cual se realizaron las pruebas, lo que no permite identificar si cumple con los criterios de aceptación: 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8) y tampoco hay evidencia de la prueba de solubilidad del principio activo en un volumen de 250 mL.”.*

En relación a este punto, aclaro que las condiciones de la prueba de disolución si fueron presentadas en el documento sometido a estudio con radicado 2012086297 a folio 18 (folio 61 del presente) y en el documento con radicado: 14023188 a folio 14 (folio 31 del presente documento).

Acta No. 24 de 2014

Página 543 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Por otra parte, es importante precisar que éstas condiciones de la prueba son farmacopeicas, es decir, están establecidas en la monografía del producto que aparece en la USP, razón por la cual la evaluación de la solubilidad en los 3 diferentes pH no es necesaria toda vez que estas condiciones de prueba ya están definidas por una entidad aceptada internacionalmente como es la organización de la USP.

2. *“No se allega validación de la metodología analítica empleada en el ensayo in vitro.*

En concordancia con la respuesta al punto anterior, me permito manifestar, que la normatividad internacional establece que no se requiere validar un método que aparece en la mencionada monográfica.

Este es el caso nuestro, en el cual se siguieron exactamente todos los pasos, requerimientos, materiales y equipos de la USP. Esto es aplicable aún más a los métodos analíticos para las pruebas de disolución, que son clasificados por la misma farmacopea como Clase III.

3. *“Luego de revisadas las formulas cuali-cuantitativas del comparador y del producto de referencia, se encontraron diferencias en algunos excipientes críticos de acuerdo con sus propiedades: La croscarmelosa sódica en la formulación test acelera la disolución del principio activo, y el manitol tiene potencia de afectar el proceso farmacocinético”*

Frente a estos argumentos, me permito manifestar que:

- A. La fenotóina sódica al ser un fármaco BSC clase III, su mayor debilidad es la solubilidad, por lo que nuestra formulación busca mejorar y garantizar la velocidad de solubilización de dicho fármaco, dejándolo más rápidamente disponible para ser absorbido con la velocidad a la que la variabilidad interindividual lo permita. Esto es evidenciado en la parte de velocidad de disolución con los resultados de la comparación de perfiles de disolución allegada con los resultados de  $f_1$  y  $f_2$  y con los resultados de absorción normal del fármaco evidenciados en el estudio de Biodisponibilidad.
- B. En cualquier caso, uno de los objetos del estudio de Biodisponibilidad es precisamente evaluar la formulación utilizada, por lo que los resultados positivos del estudio allegado comparados contra lo reportado por el innovador y en diferentes estudios en la literatura, permiten establecer que la formulación del medicamento de prueba no está afectando el proceso farmacocinético de absorción del medicamento.





el documento con radicado: 14023188 a folio 14 (folio 31 del presente documento).

Por otra parte, es importante precisar que éstas condiciones de la prueba son farmacopeicas, es decir, están establecidas en la monografía del producto que aparece en la USP, razón por la cual la evaluación de la solubilidad en los 3 diferentes pH no es necesaria toda vez que estas condiciones de prueba ya están definidas por una entidad aceptada internacionalmente como es la organización de la USP.

Rta: En cuanto a éste punto, la Sala informa al interesado que revisada la documentación allegada en los folios mencionados si se encuentran las especificaciones de la prueba, pero en las mismas no se especifica pH.

Debe tenerse en cuenta que las pruebas que se están presentando son para optar a una bioexención y las guías internacionalmente aceptadas, como por ejemplo las generadas por la FDA, EMA y OMS, establecen que para que un producto pueda optar a bioexención, debe cumplir con varias condiciones, entre ellas la presentación de perfiles de disolución entre el producto test y el producto de referencia a 3 pHs: 1,2; 4,5 y 6,8.

**2. “No se allega validación de la metodología analítica empleada en el ensayo *in vitro*”.**

Consideraciones del interesado: En concordancia con la respuesta al punto anterior, me permito manifestar, que la normatividad internacional establece que *no se requiere validar* un método que aparece en la mencionada monografía.

Este es el caso nuestro, en el cual se siguieron exactamente todos los pasos, requerimientos, materiales y equipos de la USP. Esto es aplicable aún más a los métodos analíticos para las pruebas de disolución, que son clasificados por la misma farmacopea como Clase III.

Rta: La Sala aclara que la presentación de la validación de la metodología analítica es intrínseca con la presentación de cualquier estudio Farmacocinético *in vivo* o *in vitro* que se allegue, dado que la misma permite demostrar que un método determinado es confiable y reproducible para el uso previsto. Por otra parte, en las guías internacionales, además de solicitarse, se establecen lineamientos específicos para la presentación y evaluación de esta validación, lo que deja ver que es de gran relevancia.

3. ***“Luego de revisadas las formulas cuali-cuantitativas del comparador y del producto de referencia, se encontraron diferencias en algunos excipientes críticos de acuerdo con sus propiedades: La croscarmelosa sódica en la formulación test acelera la disolución del principio activo, y el manitol tiene potencia de afectar el proceso farmacocinético”***

**Consideraciones del interesado: Frente a estos argumentos, me permito manifestar que:**

- A. **La fenitoína sódica al ser un fármaco BSC clase II, su mayor debilidad es la solubilidad, por lo que nuestra formulación busca mejorar y garantizar la velocidad de solubilización de dicho fármaco, dejándolo más rápidamente disponible para ser absorbido con la velocidad a la que la variabilidad interindividual lo permita. Esto es evidenciado en la parte de velocidad de disolución con los resultados de la comparación de perfiles de disolución allegada con los resultados de  $f_1$  y  $f_2$  y con los resultados de absorción normal del fármaco evidenciados en el estudio de Biodisponibilidad.**
- B. **En cualquier caso, uno de los objetos del estudio de Biodisponibilidad es precisamente evaluar la formulación utilizada, por lo que los resultados positivos del estudio allegado comparados contra lo reportado por el innovador y en diferentes estudios en la literatura, permiten establecer que la formulación del medicamento de prueba no está afectando el proceso farmacocinético de absorción del medicamento.**
- C. **Es claro que Novamed S.A no tiene acceso al conocimiento exacto de la formulación del comprador, y que en ningún caso es exigido que las formulaciones cualitativas deban ser exactas a las del innovador para obtener Bioequivalencia, este punto es más una recomendación que se puede evaluar en los estudios “in vivo” estudios farmacocinético en voluntarios que de paso confirma la adecuada absorción del principio activo.**

**Rta: Otra de las condiciones indispensable para optar a la bioexención tiene que ver con los excipientes usados en la formulación, tal y como se menciona en el anexo 7 del Informe 40 de la OMS, que a la letra menciona:**

***“El riesgo de tomar una decisión inadecuada en cuanto a la equivalencia entre el producto de fuentes múltiples y el de de comparación, puede reducirse clasificando adecuadamente el ingrediente farmacéutico activo y siguiendo las recomendaciones formuladas para los test de disolución y la comparación de los perfiles de disolución.***

***En todos los casos deberá demostrarse además que los excipientes incluidos en la formulación del producto de fuentes múltiples, son los adecuados para su uso en productos que contengan ese ingrediente farmacéutico activo, y que no van a causar diferencias entre el producto de fuentes múltiples y el comparador en relación con los procesos que afectan la absorción (por ejemplo, los efectos sobre la motilidad del tubo digestivo o las interacciones con el procesos de transporte) o tendrán la posibilidad de producir interacciones que alteren la farmacocinética del ingrediente.”***

De acuerdo a distintas publicaciones y listados de excipientes que pueden modificar la farmacocinética de un producto la croscarmelosa sódica y el manitol tienen este potencial. Por esto y lo anteriormente mencionado, el producto de la referencia no optaría a bioexención.

- a. Dado que la fenitoína es un principio activo con una ventana terapéutica estrecha y que pertenece a la clase biofarmacéutica II, un estudio in vivo comparado contra la literatura es insuficiente para determinar que el comportamiento farmacocinético de un producto es adecuado”***

Consideraciones del interesado: Frente a ésta consideración, me permito presentar 5 casos semejantes del producto fenitoína sódica como antecedentes importantes, donde la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos en sus actas ha conceptuado que para esta clase de medicamentos basta con la presentación de estudios de biodisponibilidad.

Estos los encontramos en las Actas que a continuación relaciono:

- Acta 25 de 2006 3.2.2 / 2.7.5
- Acta 23 de 2011 3.2.2 / 3.2.2
- Acta 56 de 2011 3.10.2 / 3.10.2
- Acta 54 de 2012 3.2.10
- Acta 40 de 2013 311.7 / 3.11.7

Rta: La Sala aclara al interesado que la fenitoína es un Anticonvulsivante de estrecho margen terapéutico y se encuentra en el grupo II de la Clasificación Biofarmacéutica, es decir que es de baja solubilidad y alta permeabilidad; de acuerdo a éstas características y a lo establecido en la Resolución 1400 de 2001, guías internacionales y lo conceptuado por esta Sala mediante Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13., y a que la Sala debe asegurar que todos los productos farmacéuticos cumplan estándares aceptables de seguridad, eficacia y calidad, los estudios presentados por el interesado no son los adecuados para demostrar estas cualidades y se ratifica en su concepto.

### 3.10. DERECHO DE PETICIÓN

#### 3.10.1. ESTUDIOS CLÍNICOS APROBACIÓN DE NUEVAS CEPAS VACUNA CONTRA INFLUENZA

Radicado : 14101362  
Fecha : 2014/10/09  
Interesado : Biotoscana

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la siguiente consulta:

1. Para la aprobación de nuevas cepas actualmente se esta exigiendo:
  - a. Confirmación OMS según reunión de septiembre 25 de 2014
  - b. Estudios realizados con las cepas del año inmediatamente anterior
  - c. Información de calidad y clínica según aspectos considerados en el CTD (Common Technical Dossier)
2. Actualmente la Agencia Europea de Medicamentos maneja una guía para el cambio de cepas (EMA/CHMP/VWP/40560/2014 de enero 23/2014) en la cual no exige la presentación de estudios clínicos, argumentándose que con base en el conocimiento actual no se consideran lo suficientemente informativos, en cuanto a la eficacia y seguridad esperada de la vacuna antes de la aprobación del cambio anual de las cepas. La razón de la desestimación de los ensayos se basa en muchos años de utilización segura y eficaz en millones de personas y también en vista de la necesidad de garantizar cada año la disponibilidad segura y eficaz en millones de personas y también en vista de la necesidad de garantizar cada año la disponibilidad oportuna de vacunas contra la influenza, no se consideran necesarias las investigaciones clínicas pre aprobación adicionales.

Acta No. 24 de 2014

Página 549 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3. Para las vacunas que se fabrican en Europa, los estudios clínicos que se presentaban a la Comisión Revisora para aprobación del cambio de cepas en vacunas estacionales contra influenza, eran realizados en estos países, pero con la implementación de esta nueva guía, ya no lo hacen y por consiguiente, no habrían estudios para ser presentados en Colombia.

Teniendo en cuenta lo anterior, se consulta si en Colombia también se adoptará esta guía, de la cual se esta adjuntando copia en inglés y en español

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado, que teniendo en cuenta los cambios recientes en la aprobación de las vacunas para influenza de carácter estacional, dispuestos por la Agencia Europea de Medicamentos, se acogerán las guías publicadas en los meses de enero, abril y noviembre del año en curso, que incluyen aspectos de calidad y de seguridad clínica.

### 3.10.2. RADICADO 14102642

Fecha: 2014/10/15

Interesado: Shire Colombia S.A.S

El interesado mediante derecho de petición solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante derecho de petición allega información acerca de la Idursulfasa Beta e información relacionada con su Status Clínico, para que se tenga en cuenta en la evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada por el interesado

### 3.10.3. SOLIFENACINA SUCCINATO

Radicado : 14106742

Fecha : 2014/10/27

Acta No. 24 de 2014

Página 550 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar que únicamente se ha solicitado estudio de la Evaluación Farmacológica, con fines de inclusión en Normas Farmacológicas y no se solicitó Protección de Datos según el Decreto 2085 de 2002 para el principio activo succinato de solifenacina como esta conceptualizado en el Acta No. 18 de 2014, numeral 3.1.1.5.

**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. 18 de 2014, numeral 3.1.1.5., en el sentido de especificar que el interesado no solicitó Protección de Datos según el Decreto 2085 de 2002 para el principio activo succinato de Solifenacina, mediante radicado 2014017248/2014083601

#### 3.10.4. ZERODOL-P

Radicado : 14107188  
Fecha : 2014/10/28

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la composición de acetaminofén (paracetamol) aprobada para Zerodol-P, dado que en el Acta No. 05 de 2014 numeral 3.1.4.1 no se aprobó la concentración de 500 mg de acetaminofén y piden que se ajusten a 325 mg teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1; y en el Acta No. 16 de 2014 numeral 3.1.4.7 si se aprueba la concentración de acetaminofén 500 mg.

**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 de 2014, numeral 3.1.4.7., en el sentido de corregir la composición del producto siendo lo correcto:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 100 mg de aceclofenaco + 325 mg de paracetamol.

Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado si se ajusto al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1.

#### 3.11. CONSULTAS

Acta No. 24 de 2014

Página 551 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



### 3.11.1. PRELONEX®

Expediente : 20063307  
Radicado : 2013066180/14082371  
Fecha : 2014/08/25  
Interesado : Expofarma S.A.

Composición: Moxifloxacina 0.5 %

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2014 numeral 3.11.6., para el producto de la referencia, mediante el cual se solicita se justifique la presencia de Trimetoprim, como excipiente en el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y a la luz del estado del arte, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra justificado el uso del trimetoprim como excipiente en el producto de la referencia.

**Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos que contengan en su formulación trimetoprim como excipiente con el fin de sustituirlo.**

### 3.11.2. NYLAX

Expediente : 19943606  
Radicado : 2013149469  
Fecha : 2013/12/16  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada tableta contiene:

Borato de sodio decahidrato 4.450mg (equivalente a boro) 0.5 mg - Citrato de calcio tetrahidrato 1190.50 mg (Equivalente a calcio) 250 mg - Gluconato de cobre 3.600 mg (equivalente a cobre) 0.5 mg - Piridoxina Clorhidrato (VIT B6) 5 mg - Vitamina D3 Polvo  
Acta No. 24 de 2014 Página 552 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1.25 mg (Equivalente a de vitamina D3) 125 UI - Oxido de Magnesio pesado 66.500 mg (equivalente a magnesio) 40 mg - Gluconato de manganeso dihidratado 4.6095 Mg (equivalente a manganeso) 0.5 mg - Óxido de zinc equivalente a zinc 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Suplemento en las deficiencias de calcio, vitamina D y minerales, prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, hipercalcemia (por ejemplo en casos de hiperparatiroidismo, hipercalciuria grave); insuficiencia renal, galactosemia.

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 de Medicamentos conceptuar:

A) Si el producto de la referencia corresponde a un Medicamento, un Suplemento dietario ó un Alimento conforme a los conceptos de las Actas No. 41 del 2003, numeral 2.2.4., en la cual se aceptó el producto; el Acta No. 36 del 2007, numeral 2.4.4., dado que el medicamento se vende con fórmula médica y por consiguiente las dosis son a juicio del facultativo.

B) En caso de clasificarlo como un medicamento, solicitamos indicar claramente si las a) Indicaciones, b) Contraindicaciones y Advertencias, c) Condición de Venta, d) Norma Farmacológica corresponden a las aprobadas en el Registro Sanitario y conceptuar además sobre e) la dosificación y grupo etario.

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

- Revisada la composición cuali cuantitativa el producto, las concentraciones de vitaminas y oligoelementos no supera los niveles máximos establecidos en el Decreto 3863 de 2008

### 3.11.3. ADALAT<sup>®</sup> OROS 60mg TABLETAS DE LIBERACION OSMOTICA

Expediente : 41214

Acta No. 24 de 2014

Página 553 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 14093799  
Fecha : 2014/09/24 y 26  
Interesado : Bayer pharma A.G

Composición: Nifedipino 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antianginoso, antihipertensor

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir al producto como vital no disponible por desabastecimiento del producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra justificado la inclusión del producto de la referencia en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, dado que cuenta con alternativas en el mercado en formas farmacéuticas y principios activos para las indicaciones aprobadas.

### 3.12. ACLARACIONES

#### 3.12.1. CANESTEN® SOLUCIÓN TÓPICA

Expediente : 57343  
Radicado : 2014037912

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2014, numeral 3.14.25., en el sentido de especificar que el interesado debe ajustar en la Información para prescribir, las indicaciones a las aprobadas en el Registro Sanitario.

### 3.12.2. QUETIAPINA 25 mg TABLETAS

Expediente : 20016921  
Radicado : 2013016671 / 2013079446  
Fecha : 18/07/2013  
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene quetiapina hemifumarato equivalente a quetiapina base 25 mg.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2014, numeral 3.13.78., en el sentido de recomendar aprobar la siguiente actualización de la información farmacológica para el producto de la referencia:

#### Indicaciones:

##### 1. Esquizofrenia.

##### 2. Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar
- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio, como mono terapia o en combinación con un estabilizador de ánimo (litio o valproato)

##### 3. Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor como terapia adjunta a un antidepresivo

##### 4. Tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando ha habido una respuesta inadecuada o no pueden otros medicamentos para ésta indicación.

##### 5. Prevención de recaída en trastornos estables con trastornos de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con quetiapina

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años

**Precauciones y Advertencias:** Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Si está embarazada o intentando quedar embarazada o

durante el periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar quetiapina. Los recién nacidos de madres que han utilizado quetiapina en el último trimestre de embarazo pueden presentar los siguientes síntomas temblor, rigidez de los músculos y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas para respirar y para recibir alimentación. Si su hijo recién nacido presenta cualquiera de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

### 3.12.3. ASAWIN® ADULTOS SABOR A NARANJA

Expediente : 31867  
Radicado : 2013152529/2014081092/14111109  
Fecha : 2014/11/07  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2014, numeral 3.14.10., en el sentido de indicar la indicación para el producto de la referencia ya que en el Acta se especifica que la única indicación debe ser: antiagregante, dado que este producto tiene una concentración de 500 mg de ácido acetil salicílico y de acuerdo en lo conceptuado por la Sala en el numeral 3.14.24., y 3.14.26., del Acta No. 13 de 2014, la única indicación para esta concentración es como analgésico, antipirético.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2014, numeral 3.14.10., en el sentido de indicar que las indicaciones de acuerdo a la concentración, deben quedar así:

**Ácido Acetil Salicílico (ASA) 100 mg: Únicamente como Antiagregante plaquetario**

**Ácido Acetil Salicílico (ASA) 500 mg: Únicamente como Analgésico, Antipirético**

**Adicionalmente se ratifican los conceptos emitidos mediante Acta No. 13 de 2014, numerales 3.14.24., y 3.14.26.**

### 3.12.4. EPAMIN® PARENTERICO 50 mg/mL

Acta No. 24 de 2014

Página 556 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 24335  
Radicado : 2013058106/2014013172/14113026  
Fecha : 2014/11/12  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada ampolla de 5 mL contiene fenitoina sódica 250 mg

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2014, numeral 3.14.36., lo anterior debido a que por error involuntario no se incluyó en el mismo escrito la aclaración por aprobación de las contraindicaciones para el producto de la referencia.

El interesado precisa que estas contraindicaciones corresponden a las solicitadas mediante radicado No. 2013058106, incluyendo el texto “Embarazo” de acuerdo a lo requerido mediante Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.8., y según lo manifestado en la respuesta a Auto No. 2013009161, radicada bajo No. 2014013172.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2014, numeral 3.14.36., en el sentido de indicar que las contraindicaciones para el producto de la referencia son las enunciadas a continuación:

**Nuevas Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoina está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado en pacientes con el síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo.

### 3.12.5. TOPTEAR® P

Expediente : 20042920

Acta No. 24 de 2014

Página 557 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Radicado : 2013023802/2013100635/14117247  
Fecha : 2014/11/25  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corrección del concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2014, numeral 3.13.54., en el sentido de indicar que la versión del inserto es versión 01 de 03/09/13 allegado mediante radicado 2013100635 y no como aparece en dicha Acta.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora aclara el concepto del Acta No. 15 de 2014, numeral 3.13.54., en el sentido de indicar que el inserto que se recomienda aprobar es el allegado bajo radicado número 2013100635 y no como aparece en el Acta mencionada.

**Adicionalmente se informa al interesado que el inserto que se encuentra con el radicado número 2013100635 no tiene versión.**

### 3.12.6. INSUGEN® R (REGULAR)

Expediente: 20035581  
Radicado: 2013097936

Composición: Cada mL contiene insulina humana de origen recombinante 100 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: La insulina está contraindicada durante episodios de hipoglucemia y en pacientes hipersensibles a la insulina o de cualquier otro componente de la formulación.

El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2014 numeral 3.1.3.11 en el sentido de evaluar la documentación aportada por el interesado para la homologación del Inserto aprobado con Acta No. 48 de 2010, numeral 3.1.3.4., el cual no fue estudiado ni incluido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.3.11.

Acta No. 24 de 2014

Página 558 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014 numeral, 3.1.3.11, en el sentido de recomendar aprobar el inserto allegado bajo radicado número 2013097936, para el producto de la referencia.

**3.12.7. DOCETAXEL 160mg/8mL SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20064499  
Radicado : 2014031493

Se solicita a la Sala aclaración del concepto emitido en el Acta No. 09 del 2014, numeral 3.1.6.4., debido a que se recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva concentración e inclusión en normas farmacológica, pero en cuanto al inserto no se pronuncia y revisada la documentación allegada bajo radicado No. 2014031493 del 19/03/2014, el interesado adjunta el inserto versión PI-COL-B-II 16 julio 2013, para el producto de referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.6.4., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión PI-COL-B-II 16 julio 2013, para el producto de referencia.

**3.12.8. FLEBOGAMMA® 5 % DIF 50 mg/mL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Expediente : 20060118  
Radicado : 2013029235/14067491/14065254/14092230  
Fecha : 2014/09/17  
Interesado : Instituto Grifols, S.A

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Respuesta al Acta No. 15 de 2014, numeral 3.12.27., en el sentido de indicar que se dio respuesta al Acta No. 08 de 2014, numeral 3.13.6., mediante radicado 14065254, allegando el inserto original correspondiente al Acta No. 24 de 2014

Página 559 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

registro sanitario en referencia en el cual se incluyen las advertencias aprobadas mediante Acta No. 52 de 2012, numeral 3.1.1.1.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dio respuesta a su solicitud mediante concepto emitido en Acta No. 20 de 2014, numeral 3.13.43., para el producto de la referencia.

### 3.12.9. B-VIT PLUS

Expediente : 19933859

Radicado : 2013042638

Fecha : 2013/12/23

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

Composición: Cada 2 mL de solución inyectable contiene tiamina clorhidrato (vitamina B1) 100 mg; piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 100 mg; cianocobalamina (vitamina B12) 10 mg; lidocaína clorhidrato 30 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Contraindicación relativa en el embarazo y lactancia.

Precauciones: En pacientes bajo tratamiento con levodopa se deben evitar los suplementos vitamínicos que contengan más de 5 mg de piridoxina en la dosis diaria.

Advertencias: Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a la tiamina. Se debe evitar la vía intravenosa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita aclarar el concepto emitido en el Acta No. 36 de 16, 17 y 18 de julio de 2013, numeral 3.1.4.5. y en el Acta No. 48 de 8 de noviembre de 2013 numeral 3.12.14., en el sentido de conceptualizar respecto a la Norma farmacológica asignada al producto B-VIT PLUS, lo anterior porque no se expresó la norma aprobada para la siguiente asociación: Cada 2 mL de Solución Inyectable contiene Tiamina Clorhidrato (Vitamina B1) 100 mg; Piridoxina Clorhidrato (Vitamina B6) 100 mg; Cianocobalamina (Vitamina B12) 10 mg; (Lidocaína Clorhidrato 30 mg.), teniendo en cuenta de excluir la

Acta No. 24 de 2014

Página 560 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

lidocaína, conforme al concepto en el Acta No. 48 de 8 de noviembre de 2013 numeral 3.12.14.

Revisadas las Normas farmacológicas, la siguiente 21.4.2.3.N60 aplicaría pero la cantidad de Vitamina B12 en el producto es 5 mg/mL (5000 mcg/mL), por lo tanto supera el límite establecido en dicha norma para la vitamina B12: 1000 mcg/mL

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es 21.4.2.3.N60., la concentración de 5000 mcg esta bien dado que la concentración es mayor a lo establecido en el Decreto 3863 de 2008, teniendo en cuenta la indicación como antineurítico y la lidocaína no tiene que aparecer en Norma Farmacológica.

### 3.12.10. NICOTEARS GEL OFTÁLMICO

Expediente : 20081045  
Radicado : 2014100992

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2014, numeral 3.1.6.7., en el sentido de especificar que el inserto debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en dicha Acta.

### 3.12.11. DALACIN®C 300 mg CÁPSULAS

Expediente : 40745  
Radicado : 2013100043  
Fecha : 2013/09/04  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada cápsula de gelatina dura contiene clindamicina clorhidrato equivalente a clindamicina base 300mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 24 de 2014

Página 561 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la clindamicina, recién nacidos, adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 49 de 2013, numeral 3.14.16., para la información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de junio 11 de 2013, en el sentido de incluir también el concepto emitido en Acta No. 27 de 2013 numeral 3.14.2., para la información para prescribir (IPP) basada en CDS versión 6.0 de noviembre 12 del 2012, para el producto de la referencia considerando que contiene la misma información correspondiente a contraindicaciones, precauciones y dosificación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 49 de 2013, numeral 3.14.16., en el sentido de especificar que el interesado no solo debe precisar las indicaciones para el producto de la referencia así:

- Infecciones serias causadas por bacterias anaerobias susceptibles
- Alternativo a infecciones causadas por streptococos, neumococos y estafilococos sensibles a la clindamicina

En cuanto a la Dosificación no deben figurar dosis en niños mayores de un mes, dado que la forma farmacéutica no es la apropiada y aclarar la contradicción en lo relacionado con insuficiencia renal o hepática en contraindicaciones precauciones y la recomendación en este ítem.

**3.12.12.      DIPIRONA 300 mg ISOMETEPTENO MUCATO 30 mg, CAFEINA 30 mg  
DIPIRONA - ISOMETEPTENO - CAFEINA GOTAS**

Expediente : 19947565/56122  
Radicado : 2013123529/2013122121  
Fecha : 2014/05/14  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 24 de 2014

Página 562 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

### Composición:

Cada tableta contiene dipirona sódica monohidrato 300 mg, isomethepteno mucato 30 mg, cafeína Anhidra 30 mg.

Cada 1 mL contiene metamizol sódico monohidrato (dipirona) 300 mg, isometepteno clorhidrato 50 mg, cafeína anhidra 30 mg.

Forma Farmacéutica: Tableta, Solución oral

Indicaciones: Analgésico, antipirético, antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquier clase de analgésicos y antirreumáticos, úlcera péptica, insuficiencia hepática y/o renal, hemopatías, hipertensión, glaucoma, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 50, numeral 3.14.3 en donde se requirió al interesado que debe ajustarse a las contraindicaciones relacionadas con la dipirona como principio activo, que se encuentran conceptuadas en el Acta No. 23 de 2012 mientras que para otro producto con la misma concentración de activo dipirona y allegado por el mismo interesado se conceptuó en Acta No. 1 de 2014, numeral 3.14.9 aprobando la información para prescribir.

En caso que se deba aplicar el concepto del Acta No. 50, numeral 3.14.3 para los productos de la referencia ¿El interesado únicamente debe incluir las contraindicaciones conceptuadas en el Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.10., en la información para prescribir o también debe solicitar la modificación del registro sanitario en cuanto a ampliar contraindicaciones y advertencias? Teniendo en cuenta que de requerir la modificación del registro sanitario por cambio en contraindicaciones, la tarifa pagada para el trámite de la referencia no incluiría dicha modificación. Adicionalmente se solicita a la SEMPB de la Comisión Revisora requerir al interesado en el sentido que aclare la versión de la información para prescribir que solicita aprobar por cuanto en el formato F91-PM01-RS solicita la versión CCDI v4 de 6 de noviembre de 2012 revisión octubre de 2013 y en el documento que allega la información para prescribir corresponde a la versión CCSI V4 de mayo de 2012 (Folio 28, último Párrafo del documento).



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.12.9.

### 3.12.13.      **PREMARIN® 0.3 mg GRAGEAS**

Expediente    : 19908248  
Radicado      : 2014036125  
Fecha         : 2014/09/16  
Interesado    : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene estrogénos conjugados USP 0,3 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Suplencia estrogénica. Prevención de la osteoporosis.

Contraindicaciones: Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico de cáncer de mama confirmada, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica). Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial) o enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar). Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de 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 aclaración del Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.13., respecto a si la nueva tableta solicitada por el interesado es de liberación controlada conforme este despacho lo solicitó.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.13., en el sentido

de corregir la forma farmacéutica, siendo lo correcto tableta de liberación controlada, y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.14. PREMARIN 0.625 mg GRAGEAS

Expediente : 205809  
Radicado : 2014036132  
Fecha : 2014/09/10  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene estrógenos conjugados USP 0,625 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Estrogeno-terapia de reemplazo

Contraindicaciones: Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico cáncer de mama confirmado, antecedentes o sospecha del mismo, (excepto en mujeres apropiadamente seleccionadas que están siendo tratadas con tabletas por enfermedad metastásica). Neoplasia estrógeno dependiente, conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial) enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial confirmada (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o tromboembolia venosa (como por ejemplo tromboembolia venosa profunda, embolia pulmonar). Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina). Hipersensibilidad a cualquier componente de 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 aclaración del Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.12., respecto a si la nueva tableta solicitada por el interesado es de liberación controlada conforme este despacho lo indicó.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.12., en el sentido de corregir la forma farmacéutica, siendo lo correcto tableta de liberación controlada, y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.15. DUPHALAC® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 50786

Radicado : 2013115934

Fecha : 2014/04/25

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar lo referente al inserto del producto de la referencia, por cuanto el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.21., figura tanto en la Solicitud como en el Concepto " Inserto versión SOLID 1000311409. Julio 2013"; mientras que en la información contenida en expediente (folio 21), presentada por el interesado figura como única cofificación del Inserto: " SOLID 1000302386 versión 2013 de 2013"

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclaración de la versión del inserto aprobado mediante Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.21., en el sentido de indicar la versión correcta del inserto ya que el formato figura Inserto versión SOLID 1000311409. Julio 2013 y en el documento (folio 21) figura SOLID 1000302386 versión 2013.

### 3.12.16. COLLOID RADPHARM

Expediente : 19934388

Radicado : 2013050794

Fecha : 2014/09/17

Interesado : Selig de Colombia S.A.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene ácido fitico monohidrato 23,4 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Imagenología hepática y esplénica.

Contraindicaciones: (Del Registro) Ninguna conocida.

Debe ser empleado por médicos debidamente calificados, que hayan recibido capacitación específica sobre el uso y manejo seguro de radionúclidos.

Acta No. 24 de 2014

Página 566 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La radioactividad de la dosis debe ser verificada con un instrumento idóneo inmediatamente antes de administrarse. Debe administrarse en mujeres embarazadas solamente si bajo el criterio del médico tratante los beneficios esperados sobrepujan los riesgos potenciales del tratamiento.

El tecnecio-99m se excreta en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia hasta cuatro (4) horas después de la aplicación. La exposición a radiación ionizante está vinculada con la inducción de cáncer y con el potencial desarrollo de defectos congénitos.

Las contraindicaciones y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques mas la fecha de vencimiento. Debe ser empleado solo por médicos debidamente calificados que hayan recibido capacitación específica sobre el uso y manejo seguro de radionúclidos.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológico, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las Contraindicaciones del producto, ya que aparece "Ninguna Conocida. Con radicado No. 2014069516 del 10706/2014 el interesado adjunta con la respuesta al auto la composición informando que se trata de un kit frio COLLOID RADPHARM (fitato cálcico para inyección) folios proyecto de inserto. Favor aclarar del producto lo siguiente:

- 1- La manera de expresarse el producto en norma debido que en la No. 1.2.0.0.N20 aparece ÁCIDO FITICO (fitato calcico-sódico) 23.4mg/vial, en la composición no se relaciona alguna sal sódica.
- 2- Si debe permanecer en contraindicaciones ninguna conocida de acuerdo a las descripción de las precauciones.
- 3- Confirmar el proyecto de inserto, ya que los interesados lo allegan con los cambios de titular e importador.
- 4- Dosificación y administración.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara lo siguiente:

- 1- La manera de expresarse el producto en norma debido que en la No. 1.2.0.0.N20 aparece ÁCIDO FITICO (fitato calcico-sódico) 23.4mg/vial, en la composición no se relaciona alguna sal sódica:

**Rta:**

**Composición:** Cada vial con polvo liofilizado contiene ácido fitico monohidrato 23,4 mg

**Se retira de la norma farmacológica 1.2.0.0.N20 la sal (fitato calcico-sódico), quedando de la siguiente manera ácido fitico monohidrato 23,4 mg**

**2- Si debe permanecer en contraindicaciones ninguna conocida de acuerdo a las descripción de las precauciones.**

**Rta:** Para todos los productos con principio activo ácido fitico se debe incluir en contraindicaciones: hipersensibilidad

**3- Confirmar el proyecto de inserto, ya que los interesados lo allegan con los cambios de titular e importador.**

**Rta:** El interesado debe incluir en las contraindicaciones del inserto hipersensibilidad

**4- Dosificación y administración.**

**Rta:** Posología: la dosis intravenosa recomendada para el adulto normal es de 120-160 MBq

**Via de administración:** Intravenoso (IV)

**Condición de venta:** Con fórmula médica uso especializado

### **3.12.17. SIAX® 50 UNIDADES**

Expediente : 20051747

Radicado : 2014090294

Fecha : 2014/09/14

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

**Composición:** 50 unidades de toxina botulínica tipo A, 0.25 mg de albúmina sérica humana y 0.45 mg de cloruro de sodio

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Blefaroespasma esencial benigno en pacientes mayores de 18 años de edad, tratamiento de la deformidad de pie equino debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, mayores de 2 años de edad, mejoramiento temporal de la apariencia de las arrugas glabellares moderadas a severas asociadas con las actividades del músculo corrugador y / o del músculo prócer en adultos a partir de los 18 y hasta los 65 años de edad.

Contraindicaciones: Siax<sup>®</sup> no se debe administrar a los siguientes Pacientes:

Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de Siax<sup>®</sup>  
Pacientes con alteraciones funcionales neuromusculares sistémicas (miastenia gravis severa, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) (El efecto de relajación del músculo de este medicamento puede empeorar la enfermedad)  
Pacientes con disfunción respiratoria severa mientras utilizan Siax<sup>®</sup> para distonía cervical  
Mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas y madres lactantes.

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 se corrija la resolución de evaluación farmacológica No. 2013001092 del 14/01/2013, en el ítem de vía de administración que se indica inyectable y debe aparecer " vía intramuscular y vía subcutánea" argumentando lo contenido en el documento anexo. Se solicita concepto frente a la solicitud del titular global skin Ltda. Lo anterior teniendo en cuenta que en el Acta No. 53 del 23 de octubre de 2012, numeral 3.1.3.5., figura como vía de administración "inyectable";

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.3.5., en el sentido de especificar la vía de administración para el producto de la referencia, quedando así: Vía intramuscular y vía subcutánea

### 3.12.18. NOLISIM<sup>®</sup>

Expediente : 20064270  
Radicado : 2014099788  
Fecha : 2014/09/04  
Interesado : Laboratorio Internacional Argentino S.A

Acta No. 24 de 2014

Página 569 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



Composición: Cada frasco ampolla contiene colistina (como metansulfonato de sodio) 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de infección pulmonar causada por pseudomonas en pacientes con fibrosis quística. También está indicada para el uso de otras infecciones serias causadas por bacterias gram negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al colistimetato sódico o a la polimixina b. pacientes con miastenia gravis.

Precauciones: utilícese con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente. Utilícese con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad y neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración de concepto emitido en Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.7., allegada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. El interesado indica: “Nos permitimos solicitar aclaración del concepto emitido mediante Acta 3 de 2014 numeral 3.1.6.7 debido a que aparece en este como aprobada la forma farmacéutica “polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable” pero teniendo en cuenta el proceso de manufactura este no incluye la fase de liofilización y lo correcto es “polvo estéril para reconstituir a solución inyectable”.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.7., en el sentido de corregir la forma farmacéutica para el producto de la referencia, siendo lo correcto “polvo estéril para reconstituir a solución inyectable”, y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.12.19. DIFOLTA 20 mg

Expediente : 20055048  
Radicado : 2013153899  
Fecha : 2014/09/09  
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S  
Acta No. 24 de 2014

Página 570 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial contiene pralatrexato 20 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Difolta<sup>®</sup> es un inhibidor metabólico análogo del folato, indicado para el tratamiento de adultos con linfoma periférico de linfocitos t (nodal, extranodal y leucémico/disenminado) que ha progresado después de al menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de La Comisión Revisora conceptuar sobre si con la información únicamente del estudio Pdx-16 Mass Balance “ A Phase 1 Study For Evaluation For Excretion ( Mass Balance) And Pharmacokinetics (Pk) Of Pralatrexate In Patients With Advance Cancer “ , folio 710 al 720 del radicado 2012127831 del 26/10/2012, puede considerarse información suficiente para otorgar la protección de los datos de prueba.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 53 de 2013, numeral 3.12.38., en el sentido de recomendar declarar la nueva entidad química y la protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002

### 3.12.20. XARELTO<sup>®</sup>

Expediente : 20067147  
Radicado : 14082824  
Fecha : 26/08/2014  
Interesado : Bayer S.A.  
Fabricante : Bayer Pharma A.G.

Composición:  
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica:  
Comprimido Recubierto.

Acta No. 24 de 2014

Página 571 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Indicaciones:**

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con aas más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados.

**Contraindicaciones:**

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido. Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal). Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto® está contraindicado durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto® en madres lactantes.

Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.6.1, en el sentido que sea expresamente conceptuando sobre la información para prescribir e inserto allegados con el radicado 2013106610.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.6.1., en el sentido de recomendar aprobar el inserto y la información para prescribir radicado bajo número 2013106610, para el producto de la referencia.

**3.12.21. CEFEPIME 2 g**

Expediente : 19994562

Radicado : 2014070511

Fecha : 2014/08/12

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

Acta No. 24 de 2014

Página 572 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Composición: Cada vial contiene mezcla estéril de cefepime clorhidrato más L-arginina equivalente a cefepime 2,0 g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Infecciones causadas por bacterias susceptibles tanto gram-positivas como gram-negativas. Incluyendo pseudomonas resistentes. Infecciones respiratorias bajas incluyendo neumonías y bronquitis. Infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y anexos, infecciones intraabdominales incluyendo peritonitis e infecciones biliares, infecciones ginecológicas, septicemia, infecciones en pacientes neutropénicos. Para uso pediátrico en niños mayores de dos meses de edad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas y otros betalactámicos, embarazo, lactancia, menores de dos meses de edad. La aparición de cualquier manifestación alérgica exige la interrupción del tratamiento. La colitis pseudomembranosa ha sido reportada con todos los antibióticos de amplio espectro incluyendo la cefepima, por lo cual debe considerarse este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante el tratamiento. No atraviesa barrera hematoencefálica. Niños menores de dos meses.

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 corrección solicitada por el interesado de incluir la vía de administración intravenosa además de aprobada en el Registro Sanitario para el producto de la referencia: Intramuscular. La consulta se realiza básicamente debido a que en la literatura se ha encontrado que se reporta para la presentación por 2 gramos del producto únicamente la vía intravenosa. Con base en lo anterior, se solicita indicar cual o cuales vías de administración son las aprobadas para este producto en esa concentración (2g): Intravenosa (únicamente) ó Intramuscular e Intravenosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que la vía de administración para el producto de la referencia es: Vía Intramuscular e Intravenosa.

### 3.12.22. PROTOS D 2 g/1.000UI GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20055839

Acta No. 24 de 2014

Página 573 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2012136963

Fecha : 2014/01/28

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

Composición: Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio y 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Forma farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.

Hipercalcemia o hipercalciuria

Hipervitaminosis D.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 45 de 8, 9 y 10 de octubre de 2013, numeral 3.1.4.4., en el sentido de conceptualizar respecto a la recomendación de la suspensión de uso de los productos con ranelato de estroncio encontrado en la EMA, con fecha 10/01/2014, situación informada verbalmente al grupo de farmacovigilancia. Adicionalmente al revisar en la EMA para productos con ingrediente activo (IFA) ranelato de estroncio en forma farmacéutica granulada, las indicaciones, contraindicaciones aprobadas en el acta mencionada presentan algunas diferencias, en tal sentido si la Comisión Revisora lo considera pertinente modificarlas:

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis severa en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D. Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones: Además de las reportadas en el acta 45 de 2013 numeral 3.1.4.4., incluir las siguientes:

Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Hipertensión arterial no controlada.

Embarazo

Lactancia

Finalmente, en el caso de que se modifiquen las indicaciones y/o contraindicaciones se debe solicitar al interesado que incluya los cambios que se aprueben tanto en el Inserto versión Noviembre 2012 como Resumen de las Características del Producto versión Noviembre 2012, recomendada su aprobación en el acta mencionada.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 45 de 2013, numeral 3.1.4.4., en el sentido de especificar la información farmacológica para el producto de la referencia, así:

**Indicaciones:** Prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura y con riesgo de insuficiencia de vitamina D

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.**

**Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.**

**Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación postquirúrgica o reposo prolongado en cama.**

**Hipercalcemia o hipercalcuria**

**Hipervitaminosis D**

**Episodios actuales o antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.**

**Hipertensión arterial no controlada.**

**Embarazo**

**Lactancia**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustarse el inserto y la información para prescribir al presente concepto, incluyendo las recomendaciones del Acta No. 12 de 2014, numeral 3.6.8.**



### 3.12.23. FUNGIZONE® PARA INFUSIÓN

Expediente : 33807  
Radicado : 2014037493/2014066986/14080405

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara como lo solicita el interesado los conceptos emitidos en el Acta No. 13 de 2014, numeral 3.14.12., y en el Acta No. 17 de 2014, numeral 3.13.17., en el sentido de recomendar aprobar el inserto versión basada en el CCDS de 11 de diciembre de 2013, para el producto de la referencia.

Adicionalmente se informa que la modificación de Dosificación y Reacciones Adversas se conceptuo mediante Acta No. 22 de 2014, numeral 3.12.9.

### 3.12.24. GEROCARE.

Expediente : 20071609  
Radicación : 201315132  
Fech : 8/12/2013  
Interesado: Procaps S.A

GEROCARE® Cápsula de gelatina blanda

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 1 g de omega 3 etil ester al 84% equivalente a 840 mg de EPA + DHA) + atorvastatina 10 mg  
Cada cápsula blanda de gelatina masticable contiene 1 g de omega 3 etil ester al 84% equivalente a 840 mg de EPA + DHA + atorvastatina 20 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda con forma de dosificación unigel.

Indicaciones: Hipolipemiante para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2014

Página 576 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 37 de 2013, numeral 3.9.35.

**3.12.26. ERBITUX® 5 mg/mL**

Expediente : 19953428  
Radicado : 2014056631/14086823  
Fecha : 2014/09/05  
Fabricante : Merck KGGA - Alemania  
Interesado : Merck S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.4., por cuanto las precacuciones y advertencias que se incluyeron en el trámite de Evaluación Farmacológica (en el formulario y en la propuesta de inserto basado en el MDS 14.0) con número de radicado 2014056631 de 2014/05/13 difiere respecto a lo aprobado en el Acta No. 11 de 2014, numeral 3.3.12.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.4., en el sentido de recomendar aprobar la siguiente información para el producto de la referencia, y no como aparece en el Acta mencionada:

**Advertencias y Precauciones Especiales:**

**Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo anafilácticas:**

**Reacciones severas relacionadas con la perfusión incluyendo reacciones anafilácticas, pueden ocurrir comúnmente y en algunos casos con desenlace fatal.**

**La ocurrencia de reacciones graves relacionadas con la perfusión requiere discontinuación inmediata y permanente de la terapia con cetuximab y puede ser necesario tratamiento de emergencia. Algunas de estas reacciones puede ser de naturaleza anafiláctica o anafilactoide o representar un síndrome de liberación de citoquina (CRS).**

Acta No. 24 de 2014

Página 578 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los síntomas pueden presentarse durante la primera perfusión y hasta varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas o signos de reacciones relacionadas con la perfusión.

Los síntomas pueden incluir broncoespasmo, urticaria, aumento o descenso de la presión arterial, pérdida de conciencia o shock. En casos raros, se ha observado angina de pecho, infarto de miocardio o paro cardíaco.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir tan pronto como dentro de unos pocos minutos de la primera perfusión, por ejemplo, debido a reacción cruzada de anticuerpos IgE con cetuximab. Estas reacciones están comúnmente asociadas con broncoespasmo y urticaria. Ellas pueden ocurrir a pesar del uso de pre medicación.

El riesgo de reacciones anafilácticas está muy aumentada en pacientes con historial de alergia a la carne roja o picaduras de garrapatas o resultados positivos de las pruebas de anticuerpos IgE contra cetuximab ( $\alpha$ -1-3galactosa). En esos pacientes cetuximab debería ser administrado solo luego de una evaluación del riesgo beneficio, incluyendo tratamientos alternativos, y solo bajo supervisión cercana de un personal bien entrenado y con equipo de resucitación listo.

La primera dosis debe ser administrada lentamente y la velocidad no debe exceder los 5mg/mL mientras que todos los signos vitales son monitoreados cercanamente por al menos 2 horas. Si durante la primera perfusión, una reacción relacionada con la perfusión Si ocurre dentro de los primeros 15 minutos, la perfusión debería ser detenida. Una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio debe ser realizada teniendo en consideración si el paciente se ha realizado anticuerpos IgE antes de que se de la perfusión subsecuente.

○ Si una reacción relacionada con la perfusión se desarrolla más tarde durante la perfusión, o en una perfusión subsecuente un manejo más profundo dependerá en su gravedad:

a) Grado 1: continuar perfusión lenta bajo supervisión cercana

**b) Grado 2: continuar con perfusión lenta y administrar tratamiento inmediatamente para los síntomas.**

**c) Grado 3 y 4: Detener la perfusión inmediatamente, tratar los síntomas vigorosamente y contraindicar el uso posterior de cetuximab.**

○ **El síndrome de liberación de citoquina (CRS) ocurre típicamente una hora luego de la perfusión y se asocia con menos frecuencia con broncoespasmo y urticaria. CRS normalmente es más grave en relación con la primera perfusión.**

○ **Reacciones leves a moderadas relacionadas con la perfusión son muy comunes incluyendo síntomas como fiebre, escalofríos, mareos o disnea que ocurren en una relación temporal cercana principalmente a la primera perfusión de cetuximab. Si el paciente experimenta reacción relacionada con la perfusión leve a moderada, la velocidad de perfusión puede ser disminuida. Se recomienda mantener esta menor velocidad de perfusión en las perfusiones subsecuentes. Se requiere un monitoreo cercano de los pacientes, particularmente durante la primera administración.**

**Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.**

#### **Trastornos respiratorios:**

○ **Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.**

#### **Reacciones cutáneas:**

**Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.**

**Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas ( $\geq$  grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos ; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede**

retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux<sup>®</sup>. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m<sup>2</sup> después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux<sup>®</sup> de manera permanente.

#### Trastornos electrolíticos:

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux<sup>®</sup>. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino.

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux<sup>®</sup> y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

#### Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:

Los pacientes que reciben Erbitux<sup>®</sup> en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

#### Trastornos cardiovasculares:

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares graves y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad  $\geq 65$  años. Cuando se prescriba Erbitux<sup>®</sup>, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los



pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

**Trastornos oculares:**

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

**Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS:**

Erbix<sup>®</sup> no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico másoxaliplatino.

**Tratamiento combinado:**

Cuando se utilice Erbitux<sup>®</sup> en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales.

Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux<sup>®</sup> en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

**Poblaciones especiales:**

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia  $\leq 1,5$  veces, transaminasas  $\leq 5$  veces y bilirrubina  $\leq 1,5$  veces el límite superior normal). No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina  $< 9$  g/dl, conteo leucocitario  $< 3.000/\text{mm}^3$ , conteo absoluto de neutrófilos  $< 1.500/\text{mm}^3$ , conteo plaquetario  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

○ No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicara en un estudio fase I. No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

#### Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5- fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada
- En combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

#### Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación del producto con medicamentos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

- Embarazo y lactancia:

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG<sub>1</sub> atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas. Se recomienda administrar Erbitux® durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Erbitux® y hasta dos meses después de la última dosis, porque no se sabe si Erbitux® se excreta en la leche de pecho.

○ No hay datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad en el hombre y la mujer no han sido evaluados con estudios formales en animales.

Adicionalmente la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2014, numeral 3.1.3.4., en el sentido de aprobar el inserto basado en MDS (Versión 14.0).

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 3.1. 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 07 de noviembre de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 24 de 2014

Página 584 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**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 PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 24 de 2014

Página 585 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,**  
**Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos**  
**y Productos Biológicos de la Comisión Revisora**

Acta No. 24 de 2014

Página 586 de 586

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014