



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 47

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

5, 6 Y 7 DE NOVIEMBRE DE 2013

### ORDEN DEL DÍA

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

Se aprueban y firman las Actas:

No. 45 de 8, 9 y 10 de octubre de 2013

No. 46 de 15 y 16 de octubre de 2013

3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
  - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO
  - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS
  - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
  - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
  - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
  - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
  - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo el 5 de noviembre a las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

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

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

No aplica

### 3. TEMAS A TRATAR

**3.1. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el Acta No. 46 de 2013 corresponde a las sesiones virtuales celebradas los días 15 y 16 de OCTUBRE y no Septiembre como aparece en el Acta mencionada.**

#### 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

##### 3.1.1.1. **FORXIGA<sup>®</sup> 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS FORXIGA<sup>®</sup> 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20067183  
Radicado : 2013106949

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.  
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

Composición:

- Cada comprimido de 5 mg contiene:  
6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina.
- Cada comprimido de 10 mg contiene:  
12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones: Monoterapia: Forxiga® está indicado, en complemento de la dieta y del ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Adición al tratamiento con otros fármacos: Forxiga® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 al usarse en combinación con la metformina, con una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), o con insulina (sola o combinada hasta con dos antidiabéticos orales), cuando el tratamiento existente, solo o junto con una dieta y ejercicio, no permiten un control glucémico adecuado.

Tratamiento combinado inicial: Forxiga® está indicado como tratamiento inicial al combinarse con la metformina, en complemento de una dieta y ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, cuando resulta adecuada la administración de una asociación de dapagliflozina y metformina.

Contraindicaciones: Forxiga® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: Forxiga® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (VFGe continuamente < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o una DEPCr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (NPT).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina. Forxiga® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día y puede tomarse a cualquier hora del día independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos.

La dosis recomendada de Forxiga® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o añadida al tratamiento con metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una biterapia de metformina + insulina o una triterapia de metformina + una sulfonilurea + insulina).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de Forxiga® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3.51 Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos Adversos: Experiencia adquirida durante los estudios clínicos.

Se utilizaron dos grupos importantes de pacientes para evaluar las reacciones con Forxiga® 10 mg versus control, un grupo de estudios placebo-controlados y un grupo más grande de estudios activo- y placebo-controlados.

Estudios placebo-controlados.

El primero es un grupo pre-especificado de pacientes de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, usados para evaluar y presentar todos los datos de seguridad diferentes a enfermedades malignas, pruebas hepáticas e

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hipoglucemia (evaluadas por estudio individual). Este grupo incluyó los estudios de monoterapia, varios estudios adicionales (metformina, sulfonilúrea, pioglitazona, inhibidor de DPP4, insulina, y dos estudios con una combinación de terapias adicionales), y una combinación inicial con el estudio de metformina. A través de estos 13 estudios, 2360 pacientes recibieron tratamiento una vez al día con Forxiga® 10 mg y 2295 fueron tratados con placebo (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 13 estudios proveen una duración media de exposición de 22 semanas. La edad promedio de la población era de 59 años y 4% era mayor de 75 años. Cincuenta y ocho por ciento (58%) de la población era de sexo masculino; 84% era de raza blanca, 9% asiática y 3% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes por 9 años, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal era normal o estaba ligeramente alterada en 88% de los pacientes, y moderadamente alterada en el 11%.

Estudios activo- y placebo-controlados.

El segundo es un grupo de pacientes de 21 estudios activo- y placebo-controlados, usados para evaluar y presentar datos de enfermedades malignas y pruebas hepáticas. En este grupo, 5936 pacientes fueron tratados con Forxiga® y 3403 recibieron control (como monoterapia o en combinación con otros tratamientos antidiabéticos).

Estos 21 estudios proveen una duración media de exposición a Forxiga® 10 mg de 55 semanas (6247 pacientes-años). A través de ambos grupos de tratamiento, la edad promedio de la población era de 58 años y 3.5% era mayor de 75 años. Cincuenta y seis por ciento (56%) de la población era de sexo masculino; 77% era de raza blanca, 16% asiática, y 4% de raza negra o afroamericana. En el nivel basal, la población había tenido diabetes durante un promedio de 7 años, 34% de los pacientes tenía historia de enfermedad cardiovascular, la HbA1c media era de 8.2%, y la función renal basal era normal o ligeramente alterada en 89% de los pacientes, y moderadamente alterada en 11% de los pacientes.

Adicionalmente, Forxiga® 5 mg fue evaluado en un grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados, que incluyeron 1145 pacientes tratados con Forxiga® 5 mg como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 22 semanas) y 1393 pacientes tratados con

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

placebo como monoterapia o en combinación con otro tratamiento antidiabético (exposición media = 21 semanas). Todos los datos de seguridad presentados para Forxiga® 5 mg provienen de este grupo.

La incidencia global de eventos adversos para el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados (tratamiento a corto plazo) en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fue de 60.0% comparada con 55.7% para el grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg fue de 4.3% comparada con 3.6% para el grupo placebo. Los eventos más comúnmente reportados que condujeron a discontinuación y que fueron reportados por lo menos en 3 pacientes tratados con Forxiga® 10 mg fueron daño renal (0.8%), disminución en la depuración de creatinina (0.6%), aumento en la creatinina sérica (0.3%), infecciones del tracto urinario (0.2%), e infección micótica vulvovaginal (0.1%).

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas en este análisis agrupado de 13 estudios placebo-controlados (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia  $\geq 1\%$  que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas (independientemente de la evaluación de causalidad por el investigador) en estudios placebo-Controlados, reportadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg, y con una frecuencia  $\geq 1\%$  que en los pacientes tratados con placebo (excluyendo hipoglucemia)<sup>\*†</sup>

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Clase de sistema orgánico Término preferido	FORXIGA® 10 mg N=2360
Infecciones e infestaciones Infección genital‡	Frecuente
Infecciones e infestaciones Infección del tracto urinario§	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición Poliuria¶	Frecuente

\* Los 13 estudios placebo-controlados incluyeron 3 sobre la monoterapia, 1 sobre el tratamiento combinado inicial con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con metformina, 2 sobre la adición al tratamiento con insulina, 1 sobre la adición al tratamiento con pioglitazona, 1 sobre la adición al tratamiento con sitagliptina, 1 sobre la adición al tratamiento con glimepirida, y 2 estudios con terapia combinada adicional. La Tabla muestra datos hasta de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

‡ La infección genital incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección micótica vulvovaginal, balanitis, infección vaginal, infección fungosa genital, infección genital, candidiasis vulvovaginal, balanitis causada por *Candida*, vulvovaginitis, candidiasis genital, vulvitis, balanopostitis, infección genital masculina, infección del tracto genitourinario, absceso peneano, infección peneana, postitis, absceso vulvar, y vaginitis bacteriana.

§ La infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal, y prostatitis.

¶ Poliuria incluye los términos preferidos, enumerados en orden de frecuencia reportada: polaquiuria, poliuria, aumento de la producción de orina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

A continuación se describen, por cada régimen terapéutico, las demás reacciones adversas notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga®, con una incidencia  $\geq 1\%$  mayor que en los pacientes tratados con un placebo o con el fármaco de referencia, y que se observaron en al menos 3 pacientes o más del grupo tratado con 10 mg de Forxiga®, independientemente de la relación causal evaluada por el investigador.

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con metformina: cefalea (Forxiga® 10 mg: 5.3%; placebo: 3.1%).

Estudios sobre la adición de la dapagliflozina al tratamiento con una tiazolidinediona: rinofaringitis (Forxiga® 10 mg: 7.9%; placebo: 3.6%), diarrea (Forxiga® 10 mg: 6.4%; placebo: 4.3%).

#### Hipovolemia

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en 1.1% y 0.7% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ocurrieron eventos graves en  $\leq 0.2\%$  de los pacientes a través de los 21 estudios activo- y placebo-controlados, y fueron equilibrados entre Forxiga® 10 mg y el comparador. En el análisis de subgrupo de pacientes que estaban tomando diuréticos de asa, o con edad  $\geq 65$  años en el grupo de 13 estudios placebo-controlados, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue ligeramente más alta en aquellos tratados con Forxiga® 10 mg que en quienes recibieron placebo (eventos en pacientes que estaban tomando diuréticos de asas: 2.5% vs. 1.5%; eventos en pacientes  $\geq 65$  años de edad: 1.7% vs. 0.8%, respectivamente).

Se reportaron eventos relacionados con depleción de volumen en 0.6% de los pacientes que recibieron Forxiga® 5 mg comparados con 0.4% de quienes recibieron placebo en el grupo de 12 estudios a corto plazo, placebo-controlados. Ningún paciente que estaba tomando diurético de asa y sólo 1 paciente  $\geq 65$  años de edad (0.5%) tuvo un evento relacionado con depleción de volumen durante el tratamiento con Forxiga® 5 mg comparado con 1 paciente que estaba recibiendo diurético de asa (1.8%) y 1 paciente  $\geq 65$  años de edad (0.4%) tratado con placebo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adicionalmente, en el subgrupo de pacientes con daño renal moderado, con VFGe  $\geq 45$  a  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, la proporción de pacientes con eventos relacionados con depleción de volumen fue más alta en pacientes con Forxiga® 10 mg (4.7%) y Forxiga® 5 mg (2.3%) que en aquellos tratados con placebo (1.4%).

#### Infecciones genitales

En el grupo de 13 estudios controlados con placebo a corto plazo se notificaron infecciones genitales en el 5.5% y el 0.6% de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® y con un placebo, respectivamente. Todas las infecciones genitales notificadas en pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de las infecciones genitales respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y sólo en raras ocasiones provocaron el retiro del paciente del estudio (Forxiga® 10 mg: 0.2%; placebo: 0%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.4%; placebo: 1.2%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 3.4%; placebo: 0.2%). Las infecciones genitales notificadas con mayor frecuencia consistieron en micosis vulvovaginales en mujeres, y en balanitis en los varones.

En 9 de los 13 estudios del grupo placebo-controlado, con tratamiento a largo plazo se tuvieron datos disponibles. Para este grupo a corto plazo más el grupo a largo plazo placebo-controlado (duración media del tratamiento: 439.5 días con 10 mg de Forxiga® y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes con infecciones genitales fueron del 7.7% (156/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 1.0% (19/1956) con el grupo placebo. De los 156 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que desarrollaron una infección, 106 (67.9%) sólo tuvieron un episodio infeccioso y 17 (10.9%) tres o más. De los 19 pacientes tratados con un placebo que presentaron una infección, 17 (89.5%) tuvieron un solo episodio infeccioso y ninguno tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones genitales recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección genital durante el estudio (33.3% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 9.5% con el placebo) que los pacientes que no tenían una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 5.2%; placebo: 0.5%).

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Infecciones urinarias

Se reportaron eventos de infecciones urinarias en 4.7% y 3.5% de los pacientes que recibieron Forxiga® 10 mg y placebo, respectivamente, en el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados. La mayoría de las infecciones urinarias de los pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los pacientes respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y las infecciones urinarias sólo provocaron la retirada del paciente del estudio en raras ocasiones (FORXIGA® 10 mg: 0.2%; placebo: 0.1%). Las infecciones fueron más frecuentes en las mujeres (Forxiga® 10 mg: 8.5%; placebo: 6.7%) que en los varones (Forxiga® 10 mg: 1.8%; placebo: 1.3%).

En 9 de los 13 estudios en el grupo placebo-controlado, estuvieron disponibles datos de tratamiento a largo plazo. Para este análisis combinado de los estudios controlados con placebo a corto plazo y a largo plazo (duración media del tratamiento: 439.5 días con Forxiga® 10 mg y 419.0 días con el placebo), las proporciones de pacientes que contrajeron infecciones urinarias fueron del 8.6% (174/2026) con el grupo de Forxiga® 10 mg y del 6.2% (121/1956) con el grupo placebo. De los 174 pacientes tratados con 10 mg de Forxiga® que contrajeron una infección, 135 (77.6%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 11 (6.3%) tuvieron tres o más. De los 121 pacientes tratados con un placebo que contrajeron una infección, 94 (77.7%) tuvieron un solo episodio infeccioso y 12 (9.9%) tuvieron tres o más.

En el grupo de 13 estudios a corto plazo, placebo-controlados, los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección urinaria durante el estudio (6.0% de los pacientes con antecedentes infecciosos tratados con 10 mg de Forxiga® y 5.9% con el placebo) que los pacientes sin una historia de infección (Forxiga® 10 mg: 4.4%; placebo: 3.0%).<sup>97</sup>

Globalmente, los tratamientos con 5 mg y 10 mg de Forxiga® fueron similares.

### Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de terapia de fondo usada en cada estudio. Los estudios de Forxiga® adicionado a sulfonilúrea o como una adición a insulino terapia tuvo índices de hipoglucemia con el tratamiento con Forxiga® más altos que con el tratamiento con placebo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En estudios con Forxiga® usado como monoterapia, adicionado a metformina, adicionado a pioglitazona, y combinación inicial con metformina hasta por 102 semanas, no se produjeron reportes de episodios de hipoglucemia mayor. En un estudio de Forxiga® 10 mg adicionado a sitagliptina (con o sin metformina) hasta por 48 semanas, se reportó un episodio mayor de hipoglucemia en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más sitagliptina (sin metformina). En estos estudios, la frecuencia de episodios de hipoglucemia menor fue similar (<5%) a través de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo.

En un estudio con Forxiga® 10 mg adicionado a glimepirida hasta por 48 semanas, que también incluyó otras dosis de Forxiga®, se produjo un episodio de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con dapagliflozina 2.5 mg más glimepirida. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 7.9% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más glimepirida y 2.1% de los pacientes tratados con placebo más glimepirida.

En un estudio de adición a metformina, que comparó Forxiga® con glipizide hasta por 104 semanas, hubo 3 episodios (0.7%) de hipoglucemia mayor en pacientes tratados con glipizide más metformina, y ninguno en pacientes tratados con Forxiga® más metformina. Se reportaron episodios menores de hipoglucemia en 2.5% de los pacientes tratados con Forxiga® más metformina y 42.4% de los pacientes tratados con glipizide más metformina.

En un estudio de adición a insulina (con o sin 2 agentes antidiabéticos orales adicionales, incluyendo metformina) que comparó Forxiga® 10 mg más insulina con placebo más insulina hasta por 24 semanas, se produjo un episodio (0.5%) de hipoglucemia mayor en un paciente tratado con Forxiga® 10 mg más insulina y 1 (0.5%) episodio en un paciente tratado con placebo más insulina. A la semana 104, se reportaron episodios de hipoglucemia mayor en 1.0% y 0.5% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. Se reportaron episodios menores en 40.3% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg más insulina y en 34% de los pacientes tratados con placebo más insulina hasta por 24 semanas. A la semana 104, se reportaron episodios menores en 53.1% y 41.6% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg o placebo adicionado a insulina, respectivamente. En dos estudios adicionales que también incluyeron una gran proporción de pacientes que recibieron insulina como terapia de fondo (sola o con uno o más tratamientos antidiabéticos orales), el índice de episodios menores de hipoglucemia también se incrementó en pacientes tratados con Forxiga® 10 mg comparados con aquellos tratados con placebo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Cáncer

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, la proporción global de pacientes con tumores malignos o no especificados fue similar entre aquellos tratados con Forxiga® (1.50%) y placebo/comparador (1.50%), y no hubo señales de carcinogenicidad o mutagenicidad en datos de animales. Al considerar los casos de tumores que ocurren en los diferentes sistemas orgánicos, el riesgo relativo asociado con Forxiga® fue superior a 1 para algunos tumores (por ej., vejiga y seno) e inferior a 1 para otros (por ej., sangre y tejido linfático, ovarios, tracto renal). Ni los incrementos ni las reducciones en el riesgo fueron estadísticamente significativos en ninguno de los sistemas orgánicos. Teniendo en cuenta la ausencia de hallazgos de tumores en estudios no clínicos, como también la corta latencia entre la primera exposición al medicamento y el diagnóstico de tumor, se considera improbable una relación causal con ningún tipo de tumor.

## Pruebas de la función hepática

En el grupo de 21 estudios activo- y placebo-controlados, no hubo desequilibrio a través de los grupos de tratamiento en la incidencia de elevaciones de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST). Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) >3 x ULN en 1.2% de los pacientes tratados con Forxiga® 10 mg y 1.6% tratados con comparador. Se reportó alanina aminotransferasa (ALT) o AST >3 x ULN y bilirrubina >2 x ULN en 7 pacientes (0.1%) que estaban recibiendo cualquiera de las dosis de Forxiga®, 5 pacientes (0.2%) recibiendo Forxiga® 10 mg, y 4 pacientes (0.1%) tratados con comparador.

## Seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo un meta-análisis de las reacciones cardiovasculares notificadas en los 21 estudios activo- y placebo-controlados y confirmadas por un comité de evaluación independiente. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta el primero de los siguientes acontecimientos: muerte de origen cardiovascular, accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y hospitalización debida a angina inestable. La incidencia de acontecimientos incluidos en la variable principal fue del 1.46 por 100 pacientes-años en pacientes tratados con Forxiga® y del 2.14 en pacientes tratados con el comparador, por 100 pacientes-años. La razón de riesgos entre FORXIGA® y el fármaco de referencia fue de 0.79 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.58, 1.10). El tratamiento con Forxiga® no se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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:

- Aprobación de la información farmacológica de nueva entidad química.
- Forma farmacéutica.
- Concentración.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir clave 1-2013. Fecha de preparación de la versión Septiembre de 2013.
- Aprobación de inserto fuente CV.000-804-209.2.0, fecha de revisión del texto 10 de Junio de 2013.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto, teniendo en cuenta la muy extensa información presentada por el interesado, lo cual no permitió completar la evaluación para ésta sesión.

**Adicionalmente, la Sala recuerda a los interesados que no es práctico el envío de información individual pormenorizada de animales ni de pacientes que aumentan injustificadamente la información a examinar.**

### 3.1.1.2. INVOKANA™ TABLETAS RECUBIERTAS 100 mg y 300 mg

Expediente : 20066296  
Radicado : 2013098138  
Fecha : 30/08/2013  
Interesado : Janssen Cilag S.A.  
Fabricante : Jansen Ortho LLC., Gurabo, Puerto Rico

Composición:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de canagliflozina.  
Cada tableta recubierta contiene 300 mg de canagliflozina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones: No se ha estudiado el uso de Invokana™ en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto no se recomienda su uso.

Invokana™ no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética o en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal (IRT), o en pacientes en diálisis, ya que no sería eficaz en esas situaciones

Advertencias: Invokana™ mostró una baja incidencia de hipoglucemia durante su uso en monoterapia o como complemento del tratamiento con fármacos hipoglucemiantes no asociados con hipoglucemia. El uso de Invokana™ como complemento del tratamiento con insulina o con un secretagogo de insulina (p.ej., sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglucemia superior a la del placebo.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda una reducción de la dosis de insulina o de secretagogo de insulina.

Invokana™ presenta una acción diurética por el aumento de la excreción urinaria de glucosa, lo que da lugar a una diuresis osmótica que puede conducir a reducciones en el volumen intravascular.

En los estudios clínicos de 26 semanas, se observó candidiasis vulvovaginal (incluida la vulvovaginitis y la infección micótica vulvovaginal) en el 10,4% y el 11,4% de las mujeres tratadas con Invokana™ 100 mg y Invokana™ 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% de las mujeres tratadas con placebo. Las pacientes con antecedentes de candidiasis vulvo vaginal fueron las más propensas a desarrollar esta infección.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No existen estudios pertinentes con control adecuado en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Invokana™ durante el embarazo.

No se puede excluir riesgo para los lactantes por lo que se recomienda no utilizar Invokana™ en mujeres que están amamantando.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada de Invokana™ es de 100 mg o 300 mg una vez al día, preferiblemente antes la primera comida del día. En los pacientes  $\geq 75$  años de edad, se recomienda una dosis inicial de 100 mg, una vez al día.

**Vía de Administración:** Oral

**Interacciones:** Evaluación in vivo de las interacciones: Se realizaron estudios específicos de interacción farmacológica para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de los transportadores P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de canagliflozina, y también para evaluar los efectos de canagliflozina sobre la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

**Efectos de otros fármacos sobre canagliflozina:** Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la administración concomitante de fármacos es bajo.

**Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos:** En los estudios clínicos, canagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, los anticonceptivos orales [etinilestradiol (EE) y levonorgestrel], gliburida, simvastatina, paracetamol, o warfarina, lo que proporciona evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 y transportador de cationes orgánicos (OCT).

**Digoxina:** Canagliflozin tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

Ver interacciones.

**Efectos Adversos:** En este análisis conjunto, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) fueron

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario y poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes tratados con Invokana™ en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones).

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.
- Declarar como nueva entidad química.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de inserto.
- Aprobación de información para prescribir.
- Consideración de que existe información de tipo confidencial que merece la protección dada en 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, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene 100 mg de canagliflozina.**

**Cada tableta recubierta contiene 300 mg de canagliflozina.**

**Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas**

**Indicaciones: Adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 como alternativa o complementaria a metformina.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad, insuficiencia renal grave, menores de 18 años**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Precauciones:** No se ha estudiado el uso de Invokana™ en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto no se recomienda su uso.

Invokana™ no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética o en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal (IRT), o en pacientes en diálisis, ya que no sería eficaz en esas situaciones

**Advertencias:** Invokana™ mostró una baja incidencia de hipoglucemia durante su uso en monoterapia o como complemento del tratamiento con fármacos hipoglucemiantes no asociados con hipoglucemia. El uso de Invokana™ como complemento del tratamiento con insulina o con un secretagogo de insulina (p.ej., sulfonilureas) se asoció a una incidencia de hipoglucemia superior a la del placebo.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda una reducción de la dosis de insulina o de secretagogo de insulina.

Invokana™ presenta una acción diurética por el aumento de la excreción urinaria de glucosa, lo que da lugar a una diuresis osmótica que puede conducir a reducciones en el volumen intravascular.

En los estudios clínicos de 26 semanas, se observó candidiasis vulvovaginal (incluida la vulvovaginitis y la infección micótica vulvovaginal) en el 10,4% y el 11,4% de las mujeres tratadas con Invokana™ 100 mg y Invokana™ 300 mg, respectivamente, en comparación con el 3,2% de las mujeres tratadas con placebo. Las pacientes con antecedentes de candidiasis vulvo vaginal fueron las más propensas a desarrollar esta infección.

No existen estudios pertinentes con control adecuado en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Invokana™ durante el embarazo.

No se puede excluir riesgo para los lactantes por lo que se recomienda no utilizar Invokana™ en mujeres que están amamantando.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada de Invokana™ es de 100 mg o 300 mg una vez al día, preferiblemente antes la primera comida

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

del día. En los pacientes  $\geq 75$  años de edad, se recomienda una dosis inicial de 100 mg, una vez al día.

**Vía de Administración: Oral**

**Interacciones: Evaluación in vivo de las interacciones:** Se realizaron estudios específicos de interacción farmacológica para investigar los efectos de los inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de fármacos UGT1A9 y UGT2B4 y de los transportadores P-gp y MRP2 sobre la farmacocinética de canagliflozina, y también para evaluar los efectos de canagliflozina sobre la farmacocinética del sustrato de la P-gp digoxina.

**Efectos de otros fármacos sobre canagliflozina:** Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la administración concomitante de fármacos es bajo.

**Efectos de canagliflozina sobre otros fármacos:** En los estudios clínicos, canagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, los anticonceptivos orales [etinilestradiol (EE) y levonorgestrel], gliburida, simvastatina, paracetamol, o warfarina, lo que proporciona evidencia in vivo de una baja propensión a causar interacciones farmacológicas con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 y transportador de cationes orgánicos (OCT).

**Digoxina:** Canagliflozina tuvo un pequeño efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.

**Efectos Adversos:** En este análisis conjunto, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia durante el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) fueron candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario y poliuria o polaquiuria. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación de  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes tratados con Invokana™ en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones).

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones y contraindicaciones recomendadas y reenviarlos para su revisión.

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

#### 3.1.1.3. RONJOLI®

Expediente : 20061998  
Radicado : 13076084  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A  
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma Gmbh & Co Kg

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25 mg de empagliflozina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas de administración oral

Indicaciones: Ronjoli® tabletas (empagliflozina 25 mg) está indicado junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al empagliflozin o a cualquiera de los componentes del medicamento.

Precauciones: Ronjoli® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes mayores de 75 años tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, por lo tanto, Ronjoli® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Advertencias:** Este producto contiene 113 mg de lactosa por dosis diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, por ejemplo galactosemia no deben tomar este medicamento.

**Dosificación y Grupo Etario:**

**Dosis:**

Una tableta de 25 mg, administrada una vez por día, con o sin alimentos.

**Grupo etario:**

Adultos únicamente.

La seguridad y la eficacia de empagliflozin en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

**Vía de Administración:** Oral.

**Interacciones:** Evaluación in vitro de interacciones farmacológicas:

Empagliflozin no inhibe, inactiva ni induce isoformas de la CYP450. Los datos in vitro sugieren que la principal vía de metabolismo de empagliflozin en los seres humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoato glucuronosil transferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9. Empagliflozin no inhibe UGT1A1. A dosis terapéuticas, el potencial para empagliflozin para inhibir o inactivar las principales isoformas del CYP450 o UGT1A1 reversiblemente es remota. Por lo tanto, las interacciones fármaco-fármaco que afectan a los principales isoformas CYP450 o UGT1A1 con empagliflozin y con sustratos de estas enzimas administrados de forma concomitante se consideran improbables.

Empagliflozin es un sustrato de la glicoproteína P (GP-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo a dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera poco probable que empagliflozin cause interacciones con medicamentos que son sustratos de la GP-P. Empagliflozin es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no OAT1 y OCT2. En concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, empagliflozin no inhibe ninguno de estos transportadores de captación y como tal se consideran improbables las interacciones fármaco-fármaco con sustratos de estos transportadores.

**Evaluación in vivo de interacciones farmacológicas:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cuando empagliflozin se administró junto con otros medicamentos de uso común no se observaron interacciones clínicamente significativas. Con base en los resultados de los estudios farmacocinéticos no se recomienda ajustar la dosis de Ronjoli® cuando se co-administra con medicamentos comúnmente prescritos. En voluntarios sanos la farmacocinética de empagliflozin fue similar con y sin la co-administración de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Se observaron incrementos en la exposición global (ABC) de empagliflozin después de la administración concomitante de gemfibrozilo (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Cuando se administró en voluntarios sanos, empagliflozin no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida y anticonceptivos orales.

Efectos Adversos: Hipoglicemia.

Infección del tracto urinario.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales.

Incremento de la micción.

Depleción de volumen.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la molécula según Decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto para ampliar la discusión en Sala.**

#### **3.1.1.4. TAFINLAR® (Dabrafenib) 50 mg CÁPSULAS DURAS**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## TAFINLAR® (Dabrafenib) 75 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20066919  
Radicado : 2013105202  
Fecha : 17/09/2013  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.  
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd.

### Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de dabrafenib.  
Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabrafenib

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Tafinlar está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico, con una mutación BRAF V600.

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

Precauciones y advertencias: Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios: Se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con Tafinlar debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ . Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de Tafinlar una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de Tafinlar a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CUSCC por sus siglas en inglés): Se han reportado casos de cuSCC (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de Tafinlar y durante el tratamiento con Tafinlar, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de Tafinlar.

Los casos de CUSCC deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con Tafinlar sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario: Se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con Tafinlar. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuSCC.

Neoplasias malignas no cutáneas: Experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de MAPKinasas en células con BRAF wild type (o de tipo salvaje) que estuvieron expuestas a inhibidores de BRAF. Esto podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, en pacientes tratados con Tafinlar. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

Uveítis: Se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis y administración

Se requiere una confirmación de la mutación BRAF V600 mediante una prueba aprobada/validada para la selección de pacientes adecuados para la terapia con Tafinlar.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Aún no se han establecido los perfiles de eficacia y seguridad de Tafinlar en pacientes con melanoma con BRAF de tipo salvaje. Tafinlar no debe utilizarse en pacientes con melanoma con BRAF de tipo salvaje.

#### Adultos

La dosis recomendada es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (correspondiente a una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar debe tomarse ya sea cuando menos una hora antes, o cuando menos dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis. Tafinlar debe tomarse a la misma hora todos los días.

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Si se omite una dosis, no debe tomarse si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis.

#### Modificaciones a las dosis

El tratamiento de las reacciones adversas podría ameritar una interrupción del tratamiento, una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones de la dosis por reacciones adversas de carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC) o un nuevo melanoma primario.

La terapia debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ . Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección.

Las reducciones recomendadas en los niveles posológicos y las modificaciones recomendadas en las dosis se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente. No se recomienda realizar ajustes posológicos que den como resultado una dosis inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1: Reducciones recomendadas en los niveles posológicos de Tafinlar

Nivel posológico	Dosis/esquema
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2: Esquema de modificaciones posológicas para TAFINLAR

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones posológicas recomendadas para TAFINLAR
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y monitorizar como se haya indicado clínicamente.
Grado 2 (intolerable) o Grado 3	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad sea de grado 0-1 y reducir un nivel posológico al reanudar el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente o interrumpir la terapia hasta alcanzar un grado 0-1 y reducir un nivel posológico al reanudar el tratamiento.

\* La intensidad de los efectos adversos clínicos clasificados de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTC-AE) v4.0. Cuando las reacciones adversas de un individuo son manejadas de manera eficaz, es posible que se contemple un nuevo aumento progresivo de la dosis tras las mismas etapas posológicas de la disminución progresiva. La dosis no debe exceder los 150 mg dos veces al día.

#### Poblaciones

##### Niños y adolescentes

Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de Tafinlar en niños y adolescentes (< 18 años).

##### Personas de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Con base en el análisis farmacocinético poblacional, la presencia de insuficiencia renal leve y moderada no produjo efectos significativos en la depuración oral de dabrafenib ni en las concentraciones de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave, por lo cual no es posible determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Tafinlar debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Con base en el análisis farmacocinético poblacional, la presencia de insuficiencia hepática leve no produjo efectos significativos en la depuración oral de Dabrafenib ni en las concentraciones de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave, por lo cual no es posible determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las vías principales de eliminación de Dabrafenib y sus metabolitos, por lo cual los pacientes con

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

insuficiencia hepática de moderada a grave podrían experimentar un aumento en el grado de exposición. Tafinlar debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### Embarazo y lactancia

##### Fertilidad

No hay datos en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos en órganos reproductivos masculinos. Se debe informar a los pacientes varones sobre el riesgo potencial de experimentar alteraciones en la espermatogénesis, las cuales podrían ser irreversibles.

##### Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de Tafinlar en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Tafinlar no debe ser administrado a mujeres embarazadas o madres lactantes. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 4 semanas después de la suspensión. Tafinlar podría disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo cual se debe utilizar un método alternativo de anticoncepción, como los métodos de barrera. Si se utiliza Tafinlar durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se encuentra tomando Tafinlar, se debe informar a la paciente sobre el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si Dabrafenib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no es posible descartar que exista un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia, o bien, suspender la administración de TAFINLAR, teniendo en cuenta la importancia de Dabrafenib para la madre.

Vía de Administración: Oral.

#### Interacciones: Efecto de otros fármacos sobre Tafinlar:

Con base en estudios preclínicos in vitro, se demostró que Dabrafenib experimenta un metabolismo mediado principalmente por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. La coadministración de ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) aumentó el AUC de Dabrafenib en un 57%. Los medicamentos que son potentes inhibidores o inductores de CYP2C8 o CYP3A4 son capaces de aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones de Dabrafenib.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cuando sea posible, se debe contemplar la administración de agentes alternativos durante la administración de Tafinlar. Tener precaución en caso de coadministrar potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir) o inductores (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) de CYP2C8 o CYP3A4 con Tafinlar.

Efecto de Tafinlar sobre otros fármacos: Dabrafenib induce un metabolismo mediado por CYP3A4 y es capaz de inducir a otras enzimas, incluyendo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4) experimentó una reducción con la coadministración de dabrafenib. La coadministración de Tafinlar y medicamentos que se ven afectados por la inducción de estas enzimas, como anticonceptivos hormonales, warfarina o dexametasona, podría conducir a menores concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la coadministración de estos medicamentos es necesaria, monitorizar a los sujetos en cuanto a una pérdida de eficacia, o considerar las sustituciones de estos medicamentos.

Efectos Adversos: Datos de estudios clínicos

Los datos de seguridad fueron integrados a partir de cinco estudios clínicos en monoterapia e incluyeron 578 pacientes con melanoma. Aproximadamente 30% de los pacientes recibieron tratamiento con Dabrafenib por más de 6 meses.

En la población integrada de seguridad de Tafinlar, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) fueron hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómito.

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clases de sistemas orgánicos según el MedDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común	$\geq 1$ en 10
Común	$\geq 1$ en 100 y $< 1$ en 10
No común	$\geq 1$ en 1,000 y $< 1$ en 100
Rara	$\geq 1$ en 10,000 y $< 1$ en 1,000
Muy rara	$< 1$ en 10,000

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<b>Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Muy común	Papiloma
Comunes	Acrocordones (marcas en la piel), carcinoma cutáneo de células escamosas (cuSCC), incluyendo SCC de la piel, SCC in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma, queratosis seborreica
No común	Nuevo melanoma primario
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
No común	Hipersensibilidad
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy común	Disminución del apetito
Común	Hipofosfatemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy común	Cefalea
<b>Trastornos oculares</b>	
No común	Uveítis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy común	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy comunes	Náuseas, vómito, diarrea
Común	Estreñimiento
No común	Pancreatitis
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy comunes	Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Comunes	Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesiones cutáneas, piel seca, eritema)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy comunes	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades
<b>Trastornos renales</b>	
No común	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Muy comunes	Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia
Comunes	Enfermedad similar a la influenza

Datos posteriores a la comercialización

No se dispone de datos relevantes.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de Nueva Entidad Química y protección de datos de prueba en aplicación del Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Asignación de condición de venta.
- Aprobación de inserto versión GDS01/IPI01 de fecha 21 de Julio de 2012.
- Aprobación de información para prescribir versión GDS01/IPI01 de fecha 21 de Julio de 2012.

**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 fase III comparativos con medicamentos de actividad similar, que permitan evaluar su eficacia y seguridad frente a los mismos.

En cuanto la información allegada, la Sala considera que el interesado debe presentar datos actualizados sobre la supervivencia global, teniendo en cuenta que el último corte fue en diciembre de 2011. Asimismo, aclarar si la población beneficiada es la de paciente con melanoma estado 3 y 4, con mutación BRAF V600E, sin metástasis cerebral y sin tratamiento previo.

### 3.1.1.5. FIDAXOMICINA

Expediente : 20067163  
Radicado : 2013106725  
Fecha : 19/09/2013  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.  
Fabricante : Patheon INC.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de fidaxomicina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

Indicaciones: Fidaxomicina es un antibacteriano macrocíclico indicado para el tratamiento en adultos (mayores de 18 años) de la infección por *Clostridium difficile* (ICD), también conocida como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

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

Precauciones y advertencias: No indicado para infecciones sistémicas: La absorción sistémica de la fidaxomicina es mínima; por lo tanto, Fidaxomicina no debe emplearse para tratar infecciones sistémicas.

Desarrollo de bacterias farmacorresistentes: Fidaxomicina no debe administrarse si no se ha confirmado una infección por *C. difficile* o si no existen fuertes sospechas de la misma ya que lo más probable es que no produzca ningún beneficio para el paciente y que aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos

Disfunción renal y hepática: Se dispone de escasos datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave. Como estos pacientes pueden presentar una mayor exposición a la fidaxomicina, Fidaxomicina debe emplearse con precaución en esta población. Se dispone de escasos datos clínicos en pacientes con disfunción renal grave. Por lo tanto, Fidaxomicina debe emplearse con precaución en tales pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y colitis pseudomembranosa: Se carece de información en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias y se dispone solamente de escasos datos en pacientes con colitis pseudomembranosa. En consecuencia, Fidaxomicina debe usarse con precaución en tales pacientes.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de Fidaxomicina en adultos mayores de 18 años es de un comprimido de 200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días, con o sin alimentos.

En adultos, no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el sexo, la raza o el peso. No es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal o hepática.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Uso en poblaciones especiales

### Embarazo

Categoría B. Se han realizado estudios sobre la reproducción en ratas y conejos que recibieron dosis de hasta 12.6 mg/kg y 7 mg/kg por vía intravenosa, respectivamente. Las exposiciones plasmáticas (ABC<sub>0-t</sub>) alcanzadas después de estas dosis fueron aproximadamente 200 y 66 veces mayores que las observadas en el ser humano, respectivamente, y no revelaron daños fetales causados por la fidaxomicina. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten pronosticar la respuesta humana, este fármaco sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

### Lactancia

No se sabe si la Fidaxomicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se requiere precaución al administrar Fidaxomicina a mujeres que amamantan.

### Uso pediátrico

No se han demostrado la seguridad y la eficacia de Fidaxomicina en pacientes menores de 18 años.

### Uso geriátrico

De todos los pacientes que participaron en los estudios controlados de Fidaxomicina, casi la mitad de los que recibieron este medicamento (272, 48.2%) tenían 65 años o más. Al comparar Fidaxomicina con la vancomicina, no se observaron diferencias entre estos sujetos y los más jóvenes en cuanto a seguridad y eficacia.

En los estudios controlados, los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzaron concentraciones plasmáticas de Fidaxomicina y de su principal metabolito principal (OP 1118) más elevadas que el resto de los pacientes (< 65 años). Aun así, se consideró que el aumento de la exposición en pacientes de edad avanzada carecía de importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en esta categoría de pacientes.

## Vía de Administración: Oral

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interacciones: La Fidaxomicina no es metabolizada in vitro por las enzimas del citocromo P450 (CYP) humano, y no induce ni inhibe tales enzimas in vitro. La Fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, son sustratos e inhibidores in vitro del transportador de salida, glucoproteína P (P-gp), producido en el aparato digestivo. La coadministración de Fidaxomicina y de dosis únicas del inhibidor de la P-gp, ciclosporina A, en voluntarios sanos produjo aumentos de 4 veces de la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) de la Fidaxomicina y de 2 veces de su ABC (área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo), así como aumentos de 9.5 veces y 4 veces de la  $C_{max}$  y el ABC, respectivamente, del principal metabolito activo, OP-1118.

### Inhibidores y sustratos de la P-gp

#### Inhibidores de la P-gp

La ciclosporina es un inhibidor de varios transportadores, incluida la P-gp. Tras la coadministración de la ciclosporina con Fidaxomicina en voluntarios adultos sanos, las concentraciones plasmáticas de Fidaxomicina y de OP-1118 aumentaron de manera significativa, aunque siguieron siendo del orden del ng/ml. La inhibición de la P-gp también puede provocar una disminución de las concentraciones de Fidaxomicina y de OP-1118 en su sitio de acción (es decir, el aparato digestivo); no obstante, en los estudios clínicos controlados que se efectuaron en pacientes con DACD, el uso concomitante de un inhibidor de la P-gp no afectó a la seguridad ni al resultado del tratamiento con Fidaxomicina. Habida cuenta de estos resultados, Fidaxomicina puede coadministrarse con inhibidores de la P-gp sin que sea necesario ajustar la dosis.

#### Sustratos de la P-gp

Tras la coadministración de digoxina, un sustrato de la P-gp, con Fidaxomicina (200 mg dos veces al día) en voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de la digoxina aumentó un 14% y el ABC un 12%. Se considera que este efecto de la Fidaxomicina en la exposición a la digoxina carece de importancia clínica y que no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que Fidaxomicina ejerza un mayor efecto en sustratos de la P-gp que tengan una menor biodisponibilidad y una mayor sensibilidad a la inhibición intestinal de la P-gp, por ejemplo el dabigatrán etexilato.

### Enzimas del citocromo P450 (CYP)

La Fidaxomicina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450, y no induce ni inhibe estas enzimas in vitro. In vivo, en voluntarios sanos, la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fidaxomicina no tuvo un efecto de importancia clínica en la warfarina (sustrato de la forma CYP2C9), el midazolam (sustrato de las formas CYP3A4/5) y el omeprazol (sustrato de la forma CYP2C19). Así pues, al coadministrar Fidaxomicina con un sustrato de las formas del CYP, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los dos medicamentos.

#### Efectos Adversos: Estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de los acontecimientos adversos observados en los estudios clínicos no pueden compararse directamente con las frecuencias registradas en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que tampoco reflejen las frecuencias observadas en la práctica clínica.

La seguridad de los comprimidos Fidaxomicina de 200 mg tomados dos veces al día durante 10 días se evaluó en 564 pacientes con DACD en el marco de dos estudios controlados con fármacos de referencia durante los cuales el 86.7% de los pacientes recibieron un ciclo de tratamiento completo [4,5].

Un total de 33 pacientes tratados con Fidaxomicina (5.9%) se retiraron de los estudios debido a acontecimientos adversos. aunque fueron muy variables los tipos de acontecimientos responsables de dicha retirada.

El vómito fue la principal reacción adversa (RA) que condujo a la suspensión de la administración; se produjo con una incidencia del 0.5% tanto en pacientes tratados con Fidaxomicina como con la vancomicina en los estudios de Fase 3.

La Tabla 1 muestra las RA notificadas con mayor frecuencia con Fidaxomicina, calculando la frecuencia a partir de la evaluación del investigador de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Tabla 1. Selección de RA notificadas con una incidencia  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con FIDAXOMICINA en estudios controlados (frecuencia derivada de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en opinión del investigador)

	Fidaxomicina (N=564)	Categoría (muy frecuente [ $\geq 1/10$ ]; frecuente [ $< 1/10$ ]	Vancomicina (N=583)	Categoría (muy frecuente [ $\geq 1/10$ ]; frecuente [ $< 1/10$ ]
Clase de trastornos por sistema y órgano Término preferido	n (%)		n(%)	
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	15 (2.7%)	Frecuente	20 (3.4%)	Frecuente
Vómito	7 (1.2%)	Frecuente	8 (1.4%)	Frecuente
Estreñimiento	7 (1.2%)	Frecuente	3 (0.5%)	Poco frecuente

Las siguientes reacciones adversas se notificaron como acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en menos del 1% de los pacientes que participaron en estudios controlados y que recibieron Fidaxomicina, pero al menos en 2 pacientes.

Trastornos gastrointestinales: Distensión abdominal, flatulencia, boca seca

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareos, disgeusia

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia

Trastornos hepato biliares: Elevación de la alanina aminotransferasa

#### Experiencia desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto corresponden a una población de tamaño indeterminado y su notificación es de carácter voluntario. Por lo tanto, no siempre es posible utilizarlas como base para calcular la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones de hipersensibilidad aguda como exantema, prurito, edema angioneurótico y disnea.

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:

- Aprobación de la evaluación farmacológica de nueva entidad química.
- Forma farmacéutica.
- Concentración.
- Clasificación como nueva entidad química y protección de los datos de prueba de acuerdo con el Decreto 2085/2002.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones.
- Aprobación de inserto: Fuente: INF. 000-147-849.2.0, fecha de revisión del texto: Junio de 2013.
- Aprobación de IPP: Clave 1-2003, fecha de preparación de la versión: Septiembre de 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 comprimido recubierto contiene 200 mg de fidaxomicina.

**Forma farmacéutica:** Comprimidos recubiertos.

**Indicaciones:** Fidaxomicina es un antibacteriano macrocíclico indicado para el tratamiento en adultos (mayores de 18 años) de la infección por *Clostridium difficile* (ICD), también conocida como diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD)

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Precauciones y advertencias:** No indicado para infecciones sistémicas: La absorción sistémica de la fidaxomicina es mínima; por lo tanto, fidaxomicina no debe emplearse para tratar infecciones sistémicas.

**Desarrollo de bacterias farmacorresistentes:** Fidaxomicina no debe administrarse si no se ha confirmado una infección por *C. difficile* o si no existen fuertes sospechas de la misma, ya que lo más probable es que no produzca ningún beneficio para el paciente y que aumente el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

**Disfunción renal y hepática:** Se dispone de escasos datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave. Como estos pacientes pueden presentar una mayor exposición a la fidaxomicina, fidaxomicina debe emplearse con precaución en esta población. Se dispone de escasos datos clínicos en pacientes con disfunción renal grave. Por lo tanto, fidaxomicina debe emplearse con precaución en tales pacientes.

**Enfermedad intestinal inflamatoria y colitis pseudomembranosa:** Se carece de información en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias y se dispone solamente de escasos datos en pacientes con colitis pseudomembranosa. En consecuencia, fidaxomicina debe usarse con precaución en tales pacientes.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada de fidaxomicina en adultos mayores de 18 años es de un comprimido de 200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días, con o sin alimentos.

En adultos, no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el sexo, la raza o el peso. No es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal o hepática.

### Uso en poblaciones especiales

#### Embarazo

**Categoría B.** Se han realizado estudios sobre la reproducción en ratas y conejos que recibieron dosis de hasta 12.6 mg/kg y 7 mg/kg por vía intravenosa, respectivamente. Las exposiciones plasmáticas (ABC<sub>0-t</sub>) alcanzadas después de estas dosis fueron aproximadamente 200 y 66 veces mayores que las observadas en el ser humano, respectivamente, y no revelaron daños fetales causados por la fidaxomicina. Sin embargo, no

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten pronosticar la respuesta humana, este fármaco sólo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario.

#### Lactancia

No se sabe si la fidaxomicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se requiere precaución al administrar fidaxomicina a mujeres que amamantan.

#### Uso pediátrico

No se han demostrado la seguridad y la eficacia de fidaxomicina en pacientes menores de 18 años.

#### Uso geriátrico

De todos los pacientes que participaron en los estudios controlados de fidaxomicina, casi la mitad de los que recibieron este medicamento (272, 48.2%) tenían 65 años o más. Al comparar fidaxomicina con la vancomicina, no se observaron diferencias entre estos sujetos y los más jóvenes en cuanto a seguridad y eficacia.

En los estudios controlados, los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) alcanzaron concentraciones plasmáticas de fidaxomicina y de su metabolito principal (OP 1118) más elevadas que el resto de los pacientes (< 65 años). Aun así, se consideró que el aumento de la exposición en pacientes de edad avanzada carecía de importancia clínica. No es necesario ajustar la dosis en esta categoría de pacientes.

#### Vía de Administración: Oral

**Interacciones:** La fidaxomicina no es metabolizada in vitro por las enzimas del citocromo P450 (CYP) humano, y no induce ni inhibe tales enzimas in vitro. La fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, son sustratos e inhibidores in vitro del transportador de salida, glucoproteína P (P-gp), producido en el aparato digestivo. La coadministración de fidaxomicina y de dosis únicas del inhibidor de la P-gp, ciclosporina A, en voluntarios sanos produjo aumentos de 4 veces de la  $C_{max}$  (concentración plasmática máxima) de la fidaxomicina y de 2 veces de su ABC (área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo), así como aumentos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

de 9.5 veces y 4 veces de la  $C_{max}$  y el ABC, respectivamente, del principal metabolito activo, OP-1118.

## Inhibidores y sustratos de la P-gp

### Inhibidores de la P-gp

La ciclosporina es un inhibidor de varios transportadores, incluida la P-gp. Tras la coadministración de la ciclosporina con fidaxomicina en voluntarios adultos sanos, las concentraciones plasmáticas de fidaxomicina y de OP-1118 aumentaron de manera significativa, aunque siguieron siendo del orden del ng/mL. La inhibición de la P-gp también puede provocar una disminución de las concentraciones de fidaxomicina y de OP-1118 en su sitio de acción (es decir, el aparato digestivo); no obstante, en los estudios clínicos controlados que se efectuaron en pacientes con DACD, el uso concomitante de un inhibidor de la P-gp no afectó a la seguridad ni al resultado del tratamiento con fidaxomicina. Habida cuenta de estos resultados, fidaxomicina puede coadministrarse con inhibidores de la P-gp sin que sea necesario ajustar la dosis.

### Sustratos de la P-gp

Tras la coadministración de digoxina, un sustrato de la P-gp, con Fidaxomicina (200 mg dos veces al día) en voluntarios sanos, la  $C_{max}$  de la digoxina aumentó un 14% y el ABC un 12%. Se considera que este efecto de la fidaxomicina en la exposición a la digoxina carece de importancia clínica y que no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que fidaxomicina ejerza un mayor efecto en sustratos de la P-gp que tengan una menor biodisponibilidad y una mayor sensibilidad a la inhibición intestinal de la P-gp, por ejemplo el dabigatrán etexilato.

## Enzimas del citocromo P450 (CYP)

La fidaxomicina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450, y no induce ni inhibe estas enzimas in vitro. In vivo, en voluntarios sanos, la Fidaxomicina no tuvo un efecto de importancia clínica en la warfarina (sustrato de la forma CYP2C9), el midazolam (sustrato de las formas CYP3A4/5) y el omeprazol (sustrato de la forma CYP2C19). Así pues, al coadministrar fidaxomicina con un sustrato de las formas del CYP, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los dos medicamentos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Efectos Adversos: Estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las frecuencias de los acontecimientos adversos observados en los estudios clínicos no pueden compararse directamente con las frecuencias registradas en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que tampoco reflejen las frecuencias observadas en la práctica clínica.

La seguridad de los comprimidos fidaxomicina de 200 mg tomados dos veces al día durante 10 días se evaluó en 564 pacientes con DACD en el marco de dos estudios controlados con fármacos de referencia durante los cuales el 86.7% de los pacientes recibieron un ciclo de tratamiento completo [4,5].

Un total de 33 pacientes tratados con fidaxomicina (5.9%) se retiraron de los estudios debido a acontecimientos adversos. Aunque fueron muy variables los tipos de acontecimientos responsables de dicha retirada.

El vómito fue la principal reacción adversa (RA) que condujo a la suspensión de la administración; se produjo con una incidencia del 0.5% tanto en pacientes tratados con fidaxomicina como con la vancomicina en los estudios de Fase 3.

La Tabla 1 muestra las RA notificadas con mayor frecuencia con Fidaxomicina, calculando la frecuencia a partir de la evaluación del investigador de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Tabla 1. Selección de RA notificadas con una incidencia  $\geq 1\%$  en pacientes tratados con FIDAXOMICINA en estudios controlados (frecuencia derivada de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en opinión del investigador)**

	Fidaxomicina (N=564)	Categoría (muy frecuente $\geq 1/10$ ]; frecuente $< 1/10$ ]	Vancomicina (N=583)	Categoría (muy frecuente $\geq 1/10$ ]; frecuente $< 1/10$ ]
Clase de trastornos por sistema y órgano Término preferido	n (%)		n(%)	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	15 (2.7%)	Frecuente	20 (3.4%)	Frecuente
Vómito	7 (1.2%)	Frecuente	8 (1.4%)	Frecuente
Estreñimiento	7 (1.2%)	Frecuente	3 (0.5%)	Poco frecuente

Las siguientes reacciones adversas se notificaron como acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en menos del 1% de los pacientes que participaron en estudios controlados y que recibieron fidaxomicina, pero al menos en 2 pacientes.

**Trastornos gastrointestinales:** Distensión abdominal, flatulencia, boca seca

**Trastornos del sistema nervioso:** Cefalea, mareos, disgeusia

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:** Anorexia

**Trastornos hepato biliares:** Elevación de la alanina aminotransferasa

### Experiencia desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto corresponden a una población de tamaño indeterminado y su notificación es de carácter voluntario. Por lo tanto, no siempre es posible utilizarlas como base para calcular la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Desde la comercialización del producto se han notificado reacciones de hipersensibilidad aguda como exantema, prurito, edema angioneurótico y disnea.

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

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

Por último, se recomienda aprobar el inserto: Fuente: INF. 000-147-849.2.0, fecha de revisión del texto: Junio de 2013 y la información para prescribir IPP: Clave 1-2003, fecha de preparación de la versión: Septiembre de 2013.

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

**3.1.1.6. ADEMPAS® 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
ADEMPAS® 1.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
ADEMPAS® 1.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
ADEMPAS® 2.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
ADEMPAS® 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20061396  
Radicado : 13079911  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Bayer S.A.  
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg de riociguat.  
Cada comprimido recubierto contiene 1.0 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 1.5 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 2.0 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de riociguat.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS): Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas® está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Precauciones: Inhibidores de la PDE-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

#### Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

#### Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### Acción vasodilatadora

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

#### Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

Advertencias: Inhibidores de la PDE-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### Acción vasodilatadora

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

#### Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

#### Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es  $\geq 95$  mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos o síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Pediatría

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

#### Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos ( $\geq 65$  años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina  $<15$  mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

#### Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

Vía de Administración: Uso Oral.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras sustancias sobre riociguat

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreción directa por vía biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante filtración glomerular. A partir de los estudios in vitro se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama' (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat. La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del 150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la Cm<sub>max</sub>. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y el depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir).

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución.

De las isoformas de CYP recombinantes investigadas in vitro, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora in vitro. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución.

Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la C<sub>máx.</sub> en un 56%. Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas.

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación.

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

#### Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores (p. ej., gp-P/BCRP) in vitro a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 in vitro. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetrón.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de Adempas con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

##### Inhibidores de la PDE-5

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

con sildenafil o vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil).

#### Warfarina / fenprocumon

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró in vivo.

#### Ácido acetilsalicílico

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

#### Alimentos y productos lácteos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50 - 60%. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes que dejen de fumar.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Efectos Adversos: Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Adempas ha sido evaluada en estudios de fase III con más de 650 pacientes con HPTEC o HAP que recibieron por lo menos una dosis de riociguat.

El perfil de seguridad de Adempas en ambas muestras de población parecía ser similar; por consiguiente, los eventos adversos al medicamento (ADRs) identificados en los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 y 16 semanas se presentan como frecuencias agrupadas en la tabla siguiente.

Los eventos adversos reportados con más frecuencia, que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Adempas (hasta 2.5 mg 3 v/d), fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Con la observación más prolongada en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios de fase III controlados con placebo.

Se han observado casos graves de hemoptisis y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas.

Lista tabular de los eventos adversos

Los eventos adversos al medicamento observados con Adempas se presentan en la tabla siguiente.

Están ordenadas según la clase de sistema u órgano (MedDRA). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Los eventos adversos al medicamento observados en los ensayos clínicos se clasifican por orden de frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo al siguiente acuerdo:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),  
Frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),  
Poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ),  
Raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ),  
Muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Tabla 1: Lista completa de eventos adversos al medicamento surgidas durante el tratamiento y reportadas en pacientes en los estudios de fase III (datos agrupados de CHEST 1 y PATENT 1)

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros analíticos correspondientes)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolores gastrointestinales y abdominales Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico		

\* Se reportó hemorragia pulmonar mortal en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Condición de Venta: Con Fórmula Facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.1.1.1, en el sentido de allegar la información con un año más de datos (Mayo 2012 a Marzo de 2013), información que ratifica la eficacia y seguridad del producto, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la información no divulgada según decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg de riociguat.  
Cada comprimido recubierto contiene 1.0 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 1.5 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 2.0 mg de riociguat  
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de riociguat.

**Forma farmacéutica:** Comprimidos Recubiertos.

**Indicaciones:** Tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) grupo 4 de la OMS.

Tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 de la OMS.

**Contraindicaciones:** Adempas<sup>®</sup> está contraindicado durante el embarazo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

#### **Precauciones: Inhibidores de la PDE-5**

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil). Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

#### **Enfermedad venooclusiva pulmonar**

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas<sup>®</sup> a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

#### **Hemorragia de las vías respiratorias**

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### **Acción vasodilatadora**

Adempas<sup>®</sup> tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

#### **Uso concomitante con otros medicamentos**

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

#### **Grupos de pacientes no estudiados**

Además no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

#### **Advertencias: Inhibidores de la PDE-5**

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

#### **Enfermedad venooclusiva pulmonar**

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

#### **Hemorragia de las vías respiratorias**

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas<sup>®</sup>, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

#### **Acción vasodilatadora**

Adempas<sup>®</sup> tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas<sup>®</sup>, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

#### **Uso concomitante con otros medicamentos**

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

#### Grupos de pacientes no estudiados

Además no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Adultos

##### Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es  $\geq 95$  mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

##### Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos o síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adempas<sup>®</sup> es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto. Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

#### **Interrupción del tratamiento**

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

#### **Pediatría**

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas<sup>®</sup> en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas<sup>®</sup> en pediatría.

#### **Pacientes ancianos**

En el caso de los ancianos ( $\geq 65$  años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas<sup>®</sup>. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas<sup>®</sup>. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes con depuración de creatinina  $<15$  mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas<sup>®</sup> a estos pacientes.

### **Tabaquismo**

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

Vía de Administración: Uso Oral.

**Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Interacciones farmacocinéticas**

**Efectos de otras sustancias sobre riociguat**

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreción directa por vía biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante filtración glomerular. A partir de los estudios in vitro se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama' (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat. La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del 150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la C<sub>máx</sub>. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y el depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir).

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución.

De las isoformas de CYP recombinantes investigadas in vitro, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora in vitro. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución.

Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la C<sub>máx.</sub> en un 56%. Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas.

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación.

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

#### **Efectos de riociguat sobre otras sustancias**

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

(p. ej., gp-P/BCRP) in vitro a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 in vitro. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetron.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas<sup>®</sup> potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de Adempas<sup>®</sup> con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

##### Inhibidores de la PDE-5

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat con sildenafil o vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil).

#### **Warfarina / fenprocumon**

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró in vivo.

#### **Ácido acetilsalicílico**

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

#### **Alimentos y productos lácteos**

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50 - 60%. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes que dejen de fumar.

#### **Efectos Adversos: Eventos adversos**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de Adempas ha sido evaluada en estudios de fase III con más de 650 pacientes con HPTEC o HAP que recibieron por lo menos una dosis de riociguat.

El perfil de seguridad de Adempas en ambas muestras de población parecía ser similar; por consiguiente, los eventos adversos al medicamento (ADRs) identificados en los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 y 16 semanas se presentan como frecuencias agrupadas en la tabla siguiente.

Los eventos adversos reportados con más frecuencia, que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Adempas<sup>®</sup> (hasta 2.5 mg 3 v/d),

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Con la observación más prolongada en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios de fase III controlados con placebo.

Se han observado casos graves de hemoptisis y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas®.

#### Lista tabular de los eventos adversos

Los eventos adversos al medicamento observados con Adempas® se presentan en la tabla siguiente.

Están ordenadas según la clase de sistema u órgano (MedDRA). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Los eventos adversos al medicamento observados en los ensayos clínicos se clasifican por orden de frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo al siguiente acuerdo:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),
- Frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),
- Poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ),
- Raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ),
- Muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1: Lista completa de eventos adversos al medicamento surgidas durante el tratamiento y reportadas en pacientes en los estudios de fase III (datos agrupados de CHEST 1 y PATENT 1)

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros analíticos correspondientes)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolores gastrointestinales y abdominales Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico		

\* Se reportó hemorragia pulmonar mortal en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados.

**Condición de Venta: Con Fórmula Facultativa.**

**Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N60**

**Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo riociguat 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**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

### 3.1.1.7. ADCETRIS®

Expediente : 20058697  
Radicado : 2013012956  
Fecha : 2013/02/21  
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotin.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable para infusión.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario. Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario.

Contraindicaciones: Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causa toxicidad pulmonar.

Precauciones:

- Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-Johnson síndrome
- Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Advertencias: No Informa.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años, mayores de 65 años y en insuficiencia renal y hepática.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: La administración concomitante de brentuximab vedotin con inhibidores potentes de la CYP3A4 deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos. En la administración concomitante con inductores de CYP3A4 no se espera impacto en la seguridad y eficacia. Adcetris no se espera que altere la exposición a los fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Efectos Adversos:

- Las reacciones adversas graves al medicamento fueron neutropenia, trombocitopenia, estreñimiento, diarrea, vómitos, pirexia, neuropatía motora periférica y neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral y síndrome de Stevens-Johnson.
- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes que recibían este tratamiento fueron: neuropatía sensitiva periférica, cansancio, náuseas, diarrea, neutropenia, fiebre, vómitos, infección respiratoria del tracto superior y tos
- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión fueron: escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos.

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. 23 de 2013, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la molécula Brentuximab Vedotin según Decreto 2085 de 2002.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

**Composición:** Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotin.

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable para infusión.

**Indicaciones:**

- Tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

**Contraindicaciones:** Está contraindicado su uso en combinación con Bleomicina debido a que puede causa toxicidad pulmonar.

**Precauciones:**

- Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).
- Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas
- Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Neuropatía periférica
- Neutropenia
- Stevens-Johnson síndrome
- Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Advertencias: No Informa.**

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

**Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.**

**No se han establecido aún la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años, mayores de 65 años y en insuficiencia renal y hepática.**

**Vía de Administración:** Intravenosa.

**Interacciones:** La administración concomitante de brentuximab vedotin con inhibidores potentes de la CYP3A4 deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos. En la administración concomitante con inductores de CYP3A4 no se espera impacto en la seguridad y eficacia. Adcetris no se espera que altere la exposición a los fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4.

**Efectos Adversos:**

- Las reacciones adversas graves al medicamento fueron neutropenia, trombocitopenia, estreñimiento, diarrea, vómitos, pirexia, neuropatía motora periférica y neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral y síndrome de Stevens-Johnson.
- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los pacientes que recibían este tratamiento fueron: neuropatía sensitiva periférica, cansancio, náuseas, diarrea, neutropenia, fiebre, vómitos, infección respiratoria del tracto superior y tos
- Las reacciones adversas relacionadas con la infusión fueron: escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos.

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

**Norma Farmacológica:** 6.0.0.0.N10

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

### 3.1.1.8. KITOSCELL® GEL

Expediente : 20066453  
Radicado : 2013100078  
Fecha : 05/09/2013  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Grupo Medipharma S.A. de C.V.

Composición: Cada 100 gramos de gel contiene 8 g de 5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Kitoscell® gel está indicado para el tratamiento de cicatrices hipertróficas y de cicatrices queloides.

Contraindicaciones: Kitoscell® gel está contraindicado en pacientes hipersensibles a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias: Exclusivamente para uso externo.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar dos a tres veces al día con un masaje suave, previo aseo de la zona.

Vía de Administración: Vía Tópica

Interacciones: No se tienen reportes de interacciones con otros fármacos u otras formas de interacción.

Efectos Adversos: Kitoscell® gel es bien tolerado y tiene pocos efectos colaterales. La incidencia de efectos adversos es relativamente baja. A dosis terapéuticas, ocasionalmente se han reportado datos de dermatitis por contacto y foto-sensibilidad, que suelen desaparecer al reducir la dosis o suspender el medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación del prospecto: información para el paciente.
- Resumen de las características del producto

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica con mayor número de paciente que evidencie la real eficacia y seguridad del producto de la referencia, en la presentación e indicación propuesta.

### 3.1.1.9. STIVARGA®

Expediente : 20065956  
Radicado : 2013095059  
Fecha : 23/08/2013  
Interesado : Bayer Pharma AG.  
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de regorafenib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

1. Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que previamente recibieron, o que no sean candidatos a recibir: quimioterapia basada en fluoropirimidina o terapias moleculares contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, si presentan el gen KRAS no mutado, con agentes contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

2. Stivarga está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron tratados previamente con 2 inhibidores de la tirosina cinasa

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Stivarga®.

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

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. En adelante, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

El regorafenib es un inhibidor de uridin difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó un empeoramiento en la prueba de la función hepática considerado relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis post-hepática o la progresión de la enfermedad).

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) asociado con el tratamiento con Stivarga.

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Advertencias: No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

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

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

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

Se han informado perforación gastrointestinal y fístula en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Stivarga debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera.

Si se omite una dosis de Stivarga, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

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

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Los datos in vitro indican que el citocromo CYP3A4 metaboliza el regorafenib y la uridin difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A9.

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

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (AUC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los datos in vitro indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridin difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (AUC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en la exposición media (AUC) de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Los datos in vitro indican que regorafenib es un inhibidor de la BCRP y glucoproteína-P. La administración concomitante de regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP concomitantes, como metotrexato, o sustratos de la glucoproteína-P, como la digoxina.

Efectos Adversos: El perfil de seguridad general de Stivarga se basa en datos de más de 1,200 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 500 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico y 132 pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST).

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

Las reacciones adversas al fármaco más graves en los pacientes que recibieron Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantoma /carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- *Hemorragia:*

En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de eventos de hemorragia/sangrado fue del 19.3% en pacientes tratados con Stivarga. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

16.9%), más notablemente epistaxis (7.6%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0.6%) e involucraron los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

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

- *Reacción de la piel de manos y pies:*

En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 45.2% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.1% de los pacientes que reciben placebo. En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con GIST, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 66.7% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 15.2% de los pacientes que reciben placebo. En ambos estudios clínicos, la mayoría de los casos de reacciones cutáneas de manos y pies en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 28.6%, CRC y 44.7%, GIST). La incidencia de reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 16.6% (CRC) y 22.0% (GIST).

- *Hipertensión*

En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico, la incidencia general de hipertensión fue del 30.4% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 7.9% de los pacientes que reciben placebo. En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con GIST, la incidencia general de hipertensión fue del 59.1% en pacientes tratados con Stivarga en comparación con el 27.3% de los pacientes que reciben placebo. En ambos estudios, la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Stivarga se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.8 %, CRC

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

y 31.1%, GIST). La incidencia hipertensión de Grado 3 fue del 7.6% (CRC) y del 27.3% (GIST). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo GIST.

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la información no divulgada según Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de inserto CCDS versión 05 del 05-Nov-2012

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la misma muestra datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que dejan incertidumbre sobre su real efectividad clínica en las dos indicaciones propuestas, con la presencia de importantes efectos adversos potencialmente serios. Adicionalmente, el análisis estadístico muestra una alta variabilidad en las respuestas con respecto a los intervalos de confianza, por lo que la Sala recomienda llegar información que desvirtue lo anterior.

### 3.1.1.10. GIOTRIF®

Expediente : 20066634

Radicado : 2013102058

Fecha : 10/09/2013

Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. - Alemania

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de afatinib base.

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de afatinib base.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de afatinib base.

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de afatinib base.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Giotrif<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado ó metastásico con mutación (es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al Afatinib o a cualquiera de los componentes del medicamento

Precauciones: Mutaciones del EGFR:

Al evaluar las mutaciones del EGFR es importante emplear una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones falsamente negativas o falsamente positivas.

Diarrea:

La diarrea es un evento adverso frecuente con el uso de afatinib. La diarrea puede causar deshidratación con o sin insuficiencia renal, que en raras ocasiones se ha traducido en resultados fatales. La diarrea se produjo normalmente dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar un manejo proactivo de la diarrea para prevenir la deshidratación.

Eventos adversos cutáneos:

Se ha informado la ocurrencia de rash/acné durante el tratamiento. En general, se manifiesta como una erupción eritematosa leve o moderada y una erupción acneiforme, que puede ocurrir o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se recomienda el uso de protección anti-solar.

Lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y la eficacia de afatinib en menores de 18 años no han sido estudiadas. Por lo tanto su uso no es recomendable en niños o adolescentes.

Mujeres, bajo peso y deterioro renal subyacente:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, pacientes con un peso corporal más bajo y aquellos con un deterioro renal subyacente. Esto podría resultar en un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos tales como diarrea, rash / acné y estomatitis. Un seguimiento más detallado se recomienda en pacientes con estos factores de riesgo.

**Advertencias: Insuficiencia hepática:**

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) por lo tanto no se requiere de ajustes a la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El uso de afatinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) y su uso en esta población, no se recomienda.

**Insuficiencia renal:**

Afatinib no ha sido estudiado específicamente en sujetos con insuficiencia renal, sin embargo los datos obtenidos sobre la extensión de su depuración renal permiten afirmar que no es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento con afatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).

**Dosificación y Grupo Etario:** Pacientes adultos, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la dosis recomendada de afatinib es de 40 mg por vía oral, una vez al día, cuando se usa como tratamiento de primera línea o en pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI.

Para los pacientes con CPNM que recibieron tratamiento previo con un EGFR TKI, la dosis recomendada de afatinib es de 50 mg por vía oral una vez al día. Es posible reducir la dosis (basado en la gravedad y en la duración de los eventos adversos relacionados con el tratamiento) a una dosis mínima de afatinib de 20 mg una vez al día.

Existe la opción de incrementar la dosis a 50 mg una vez al día, en aquellos pacientes no tratados previamente con EGFR TKI's y que toleren bien la dosis de afatinib de 40 mg.

**Vía de Administración:** Oral

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interacciones: El afatinib se excreta en su mayoría de forma inalterada y su dependencia de las enzimas CYP450 para su metabolismo es insignificante. Por lo tanto no se espera que existan interacciones con fármacos metabolizados por esta u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, afatinib no inhibe ni induce las enzimas del CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que si son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) del afatinib en un 47,6%, sin que se afecte el  $T_{max}$ . El uso simultáneo de afatinib con los inhibidores potentes de la glicoproteína P (gp-P) puede conducir a una mayor exposición a afatinib por lo que debe utilizarse con precaución. No existe ninguna interacción clínicamente relevante con los alimentos.

Efectos Adversos: Diarrea.  
Rash / acné.  
Estomatitis.  
Alteraciones de las uñas.

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.

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de la información no divulgada según Decreto 2085 de 2002.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios comparativos con fármacos inhidores de factor de crecimiento epidérmico para evidenciar su real utilidad clínica. Adicionalmente, la Sala observa que los datos de supervivencia global en los estudios allegados no tienen el tamaño de muestra suficiente para considerarse “maduros” por lo que recomienda completar el estudio.

### 3.1.1.11. BEPOSTATINA

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 20067043  
Radicado : 2013105699  
Fecha : 18/09/2013  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda

Composición: Cada 1 ml contiene 15 mg de bepotastina besilato.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Antihistamínico-Antialérgico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula.

Precauciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula. Embarazo y lactancia

Advertencias: Es posible que tenga la visión temporalmente inestable después de aplicar este medicamento. No manejar, ni usar maquinaria ni lleve a cabo ninguna actividad que requiera tener buena visión, hasta estar seguro de que puede realizar estas actividades sin peligro. Se puede colocar los lentes de contacto después de 10 minutos de usar el medicamento en el ojo. No use lentes de contacto si sus ojos están enrojecidos. No debe usar este medicamento para tratar la irritación relacionada con el uso de lentes de contacto.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios preclínicos y más estudios clínicos comparativos con medicamentos de uso similar, dado que los estudios presentados son insuficientes para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento propuesto.

### 3.1.1.12. CETILISTAT 120 mg CÁPSULAS.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 20058264  
Radicado : 2013008315/2013098820  
Fecha : 02/09/2013  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LaFrancol S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006016, en el sentido de desistir del trámite.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia y procede de conformidad.

**3.1.1.13. OBEFREN 60 mg.  
OBEFREN 120 mg.**

Expediente : 20058760  
Radicado : 2013013677/2013100075  
Fecha : 05/09/2013  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006017, en el sentido desistir del trámite.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia y procede de conformidad.

**3.1.2. PRODUCTO NUEVO.**

**3.1.2.1. TIROKINIB® 100 mg  
TIROKINIB® 400 mg**

Expediente : 20066920

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013105219  
Fecha : 17/09/2013  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
Fabricante : Natco Pharma Limited

#### Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de imatinib
- Cada tableta recubierta contiene 400 mg de imatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR.
- El tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía

**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad al Imatinib o a cualquiera de sus componentes. Embarazo. Lactancia.

**Precauciones:** Pacientes con cardiopatía, factores de riesgo para insuficiencia cardiaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardiaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

Es importante monitorear el peso ya que Edema y retención de fluidos se han presentado en pacientes tratados con Imatinib.

En caso de insuficiencia hepática, debe monitorearse las funciones hepáticas del paciente, especialmente cuando se administra quimioterapia que altera funciones hepáticas.

Citopenias, particularmente anemia, neutropenia y trombocitopenia han ocurrido durante el tratamiento con Imatinib. Es necesario realizar un conteo periódico de las células sanguíneas.

Se pueden presentar hemorragias grado 3 o 4 en pacientes con LMC recientemente diagnosticada y TEGI.

En pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo, se recomienda la evaluación de metástasis a este nivel.

**Advertencias:** Mujeres en edad fértil en tratamiento deben ser advertidas sobre el riesgo potencial de fetotoxicidad para evitar un embarazo.

Puede ocurrir retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, es necesario monitorear el crecimiento de cerca.

Interacciones medicamentosas a nivel de CYP3A4 pueden presentarse en terapias simultáneas con otros medicamentos (ver Inserto).

Hipotiroidismo ha sido reportado en pacientes tiroidectomizados que estén tomando levotiroxina e Imatinib. Se deben controlar los niveles de TSH.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Para los pacientes (niños) incapaces de tragar las cápsulas, puede diluirse el contenido en un vaso de agua o zumo de manzana.

#### Posología para LMC en pacientes adultos

En pacientes adultos con LMC en fase crónica la dosis recomendada es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L.

Para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup> /L no relacionados con el tratamiento.

Para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica se define como blastos ≥ 30 % en sangre o médula ósea, o enfermedad extra-medular distinta a hepatospleno-megalia.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos reportados para Imatinib, el tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de la suspensión del tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa aún no ha sido investigado.

Los aumentos en la dosis de 400 a 600 mg u 800 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica, o de 600 miligramos a un máximo de 800

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

miligramos (administrados en forma de 400 miligramos 2 veces al día), en pacientes con una fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas al medicamento y neutropenia severa no relacionada con leucemia, o trombocitopenia en las siguientes circunstancias:

Progresión de enfermedad (en cualquier momento):

Falla en conseguir una respuesta hematológicas satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento

Falla en conseguir una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento

Pérdida de una respuesta hematológica y/o citogenética previamente conseguía.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes después de aumentar la dosis, teniendo en cuenta el potencial de un aumento en la incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

Posología de niños con LMC

La dosis para niños debe estar basada en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se recomienda una dosis de  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  para niños que tienen LMC en fase crónica y LMC en fase avanzada (sin exceder la dosis total de 800 mg). El tratamiento se puede administrar con una sola dosis al día o alternativamente la dosis diaria se puede dividir en 2 administraciones -una en la mañana y una en la noche. La recomendación de dosis está actualmente basada en una pequeña población de pacientes pediátricos. No existe experiencia en tratamiento de niños por debajo de los 2 años de edad.

Incrementos en la dosis de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día a  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día (sin exceder la dosis total de 800 mg), se pueden considerar en aquellos niños en los cuales hay ausencia de reacción adversa al medicamento o reacciones severas, o neutropenia severa no relacionada con la leucemia o trombocitopenia en las siguientes circunstancias:

Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).

Falla en conseguir una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Falla en conseguir una respuesta citogenética después de 2 meses de tratamiento.

Pérdida de una respuesta hematológica y/o citogenética previamente conseguida.

Los pacientes deben monitorearse estrechamente después de aumentar la dosis teniendo en cuenta el potencial de mayor incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

Posología para pacientes adultos LLA Ph+

Para pacientes adultos con LLA Ph+, la dosis recomendada es de 600 mg al día de Imatinib; Hematólogos expertos en el manejo de esta enfermedad deben supervisar la terapia durante todas las fases.

Programa del tratamiento:

Basándose en los datos existentes Imatinib ha demostrado ser efectivo y seguro cuando se administra a 600 mg/ día en combinación con quimioterapia en la fase de inducción, consolidación y mantenimiento de la quimioterapia para los pacientes con diagnóstico reciente. La duración del tratamiento, varía de acuerdo con el programa de terapéutico escogido, pero se han producido mejores resultados con tratamientos prolongados de Imatinib. Así mismo en pacientes adultos que tienen LLA Ph+, refractaria o recaída se recomienda administrar 600 mg/ día de Imatinib hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

Posología para niños con LLA Ph+

La dosificación en niños se hace con base en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), se recomienda una dosis diaria de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  para los niños con LLA Ph+ (sin exceder la dosis total de 600 mg).

Posología para SMD/SMP

La dosificación recomendada de Imatinib, es de 400 mg/día para pacientes adultos con SMD/SMP.

Duración del tratamiento

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La información clínica disponible revela que el tratamiento debe continuarse hasta progresión de la enfermedad.

#### Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de Imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

Un aumento en la dosis de 100 a 400 mg se puede tener en cuenta en ausencia de reacciones adversas al medicamento, si las evaluaciones demuestran que hay una respuesta insuficiente la terapia. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando el paciente continúe beneficiándose.

#### Posología para GIST

Para pacientes adultos que tienen GIST maligno metastásico y /o no resecable. La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día

Existen datos limitados sobre el efecto de aumentar la dosis de 400 a 600 o a 800 mg.

#### Duración del tratamiento

En ensayos clínicos en pacientes con GIST, se continuó el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/ día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de resección de GIST. La duración opcional del tratamiento no está establecida. La duración de tratamiento en el ensayo clínico respalda una indicación de 36 meses.

#### Posología para DFSP

La dosis recomendada de Imatinib es de 800 mg/ día para pacientes adultos con DFSP.

#### Ajuste de la dosis por reacciones adversas

#### Reacciones adversas no hematológicas:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si ocurre una reacción adversa no hematológica con el uso de Imatinib, se debe detener el tratamiento hasta que se resuelva el evento. Después, se puede reasumir el tratamiento según sea pertinente dependiendo de la severidad inicial del evento.

Si ocurre elevación de bilirrubina > 3 veces el límite alto institucional normal (IULN), o las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces IULN, Imatinib debe ser suspendido hasta que los niveles de bilirrubina regresen a un nivel <1.5 veces IULN, y los niveles de transaminasas a un nivel < 2.5 veces el IULN. El tratamiento con Imatinib se puede continuar entonces a una dosis diaria reducida. En los adultos la dosis se debe reducir de 400 a 300 mg o de 600 a 400 mg, o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup> por día.

### Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda la reducción de dosis o interrupción del tratamiento ante neutropenia y trombocitopenia severa como lo indica la tabla a continuación.

Ajuste de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> / L y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> / L		
1. Detener administración de Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> / l plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> / l.	2. Reanudar el tratamiento a la dosis previa (antes de la reacción adversa).	3. En caso de descenso del RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> / l y/o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> / l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg (en fase crónica de la LMC, SMD / DMP y GIST, HES / CEL)</li> <li>• 260 mg/m<sup>2</sup> en LMC pediátrica en fase crónica</li> </ul>
RAN <0,5 x 10 <sup>9</sup> / L y/o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> / L		
1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).	2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg. en LMC y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 260 mg/m<sup>2</sup> en crisis blástica y en fase</li> </ul>	3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducirla dosis hasta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg en LMC y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup> en LMC en crisis blástica y en fase acelerada en Pediatría</li> </ul> 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir IMATINIB hasta que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	acelerada en Pediatría	RAN $\geq 1 \times 10^9 / l$ y plaquetas $\geq 20 \times 10^9 / l$ , entonces reanudar el tratamiento con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg en CML y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup> en LMC en crisis blástica y en fase acelerada en Pediatría</li> </ul>
RAN $< 1,0 \times 10^9 / L$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 / L$ en tratamiento de DFSP		
1. Detener Imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9 / l$ .	2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a 600 mg.	3. En caso de descenso del RAN $< 1,0 \times 10^9 / l$ y/o plaquetas $< 50 \times 10^9 / l$ , repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.
RAN = Recuento absoluto de neutrófilos a: que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Debido al metabolismo hepático de Imatinib, múltiples interacciones han sido reportadas:

1. Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Sustancias inhibitorias del citocromo P450 y la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo los inhibidores de proteasas tales como, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, antifungicos tipo azol incluyendo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; ciertos macrólidos, tales como la eritromicina, claritromicina y telitromicina), pueden disminuir el metabolismo la familia CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib.

Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (Cmax promedio y área bajo la curva de Imatinib aumentó en 26% y 40% respectivamente), en sujetos sanos cuando fue co- administrada con una sola dosis de ketoconazol (como inhibidor de CYP3A4).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## 2. Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib

Sustancias inductoras de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como St. John's Wort), pueden reducir el metabolismo, incrementando la concentración de Imatinib y aumentando el riesgo de falla hepática. El pretratamiento con dosis múltiples de rifampicina 600 mg seguido por una sola dosis de 400 mg de Imatinib, dio como resultado una disminución de la concentración máxima y en el área bajo la curva de por lo menos 54, 74 % de los valores respectivos, sin el tratamiento con rifampicina. Resultados similares en pacientes tratados con Imatinib que reciben tratamiento anti epiléptico que inducen la enzima (EIAEDS), tales como la carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína, fenobarbital y primidona. El área bajo la curva plasmática para Imatinib disminuyó 73 por ciento en comparación con pacientes que no toman EIAED. El uso concomitante de rifampicina y otros inductores fuertes CYP3A4, e imatinib debe evitarse.

## 3. Sustancias activas que pueden ver alterada su concentración plasmática por Imatinib

Imatinib actúa como inhibidor de CYP3A4, por lo que podría incrementar la Cmax promedio y el AUC de varios activos, incluyendo simvastatina (sustrato de CYP3A4, que se incrementa de 2 y 3.5 veces por tratamiento con Imatinib. Con sustratos de CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina) es necesario tener precaución en la administración de Imatinib.

Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, trizol benzodiazepinas, bloqueadores de canal de calcio dihidropiridina, ciertos inhibidores de HMG-Coa reductasa por ejemplo las estatinas, etc).

En pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes, es recomendado utilizar heparinas de bajo peso molecular reemplazando los derivados cumarínicos, disminuyendo el riesgo de sangrado.

## 4. Interacción de Imatinib con medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los estudios in vitro de Imatinib, demuestran su actividad inhibitoria sobre la actividad de la isoenzima CYP2D6 de la citocromo P450, similar a aquellos que afectan la actividad de CYP3A4. La concentración máxima de metoprolol y el AUC aumentan aproximadamente 23% intervalo de confianza 90% (/1.16-1.30); con una administración de 800 mg al día de Imatinib.

No parecen necesarios ajustes en la dosis cuando Imatinib se co-administra con sustratos de CYP2D6, con una ventana terapéutica estrecha tales como el metoprolol, sin embargo se recomienda el monitoreo clínico.

#### 5. Interacción de Imatinib con medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6

En estudios in vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol ( $K_i$  de 58.5 micromoles/L). No se ha observado esta inhibición en vivo después de la administración diaria de Imatinib (400 mg) y de paracetamol (1000 mg). No hay datos de seguridad o farmacocinética de esta interacción con dosis superiores a 400 mg de Imatinib y uso crónico y concomitante de paracetamol.

#### 6. Otras Interacciones

En pacientes con tiroidectomía, que reciben levotiroxina, los niveles plasmáticos de levotiroxina se puede disminuir cuando se co administra Imatinib Se debe ejercer precaución. Sin embargo, el mecanismo de interacción observado actualmente se desconoce.

En los pacientes con Ph+, existe experiencia clínica de co- administrar Imatinib con quimioterapia, pero no se han caracterizado muy bien las interacciones entre medicamentos, entre Imatinib y regímenes de quimioterapia. Los eventos adversos relacionados con Imatinib por ejemplo, hepatotoxicidad, milesupresión, y otros, pueden aumentar y se ha reportado que el uso concomitante con L-asparaginasa podría estar asociado con un aumento en la hepatotoxicidad. Por lo tanto se requiere de una precaución especial y monitoreo constante de las funciones relacionadas.

Efectos Adversos: Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas y sus frecuencias que se presentan en la Tabla 1 están basadas en los principales estudios para el registro.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía, sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	La infección por hongos
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Raras:</i>	El síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	La neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco</i>	La depresión, disminución de la libido,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<i>frecuentes:</i>	ansiedad
<i>Raras:</i>	Estado de confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Mareos, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, trastornos de la memoria, la ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<b>Trastornos oculares</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Edema de párpados, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis ocular, seca, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retinal, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Cataratas, glaucoma, edema de papila
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Pérdida de Vértigo, acúfenos, oyendo
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Enrojecimiento, Hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frialdad periférica, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural, dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastro-esofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, úlceras bucales, hemorragia gastrointestinal, eructos, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria del intestino
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Frecuentes:</i>	El aumento de las enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<i>Raras:</i>	Falla hepática, necrosis hepática
<b>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Edema periorbital, dermatitis / eccema / rash
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción pustulosa, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moretones, hipotricosis, hipopigmentación de piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones ampollasas
<i>Raras:</i>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de la uña, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, el síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Espasmos musculares y calambres, dolor muscular esquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo
<i>Frecuentes:</i>	Inflamación de las articulaciones
<i>Poco frecuentes:</i>	Rigidez articular y muscular
<i>Raras:</i>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis / miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda frecuencia, urinario aumenta
<b>Trastornos del sistema y de la mama reproductivos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en el pezón, aumento de pecho, edema

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	escrotal
<i>Raras:</i>	Hemorrágica cuerpo lúteo / quiste ovárico hemorrágico
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	La retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, malestar
<b>Investigaciones Complementarias</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Creatinina en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre aumenta, lactato deshidrogenasa aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
<i>Raras:</i>	Amilasa en sangre aumenta

1. La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.

2. La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.

3. Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

4. Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).

5. El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.

6+7. El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

forma más frecuente en pacientes con GIST.

8. Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.

9. El dolor musculo esquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación del inserto versión IP-CO-092013.
- Aprobación de la información para prescribir versión SPC-CO-092013.

**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 recubierta contiene 100 mg de imatinib
- Cada tableta recubierta contiene 400 mg de imatinib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR.
- El tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía

**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad al Imatinib o a cualquiera de sus componentes. Embarazo. Lactancia.

**Precauciones:** Pacientes con cardiopatía, factores de riesgo para insuficiencia cardiaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente y cualquier paciente con signos y síntomas consistentes con insuficiencia cardiaca o renal deberá ser evaluado y tratado.

**Es importante monitorear el peso ya que Edema y retención de fluidos se han presentado en pacientes tratados con Imatinib.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En caso de insuficiencia hepática, debe monitorearse las funciones hepáticas del paciente, especialmente cuando se administra quimioterapia que altera funciones hepáticas.

Citopenias, particularmente anemia, neutropenia y trombocitopenia han ocurrido durante el tratamiento con Imatinib. Es necesario realizar un conteo periódico de las células sanguíneas.

Se pueden presentar hemorragias grado 3 o 4 en pacientes con LMC recientemente diagnosticada y TEGI.

En pacientes con tumores del estroma del tracto digestivo, se recomienda la evaluación de metástasis a este nivel.

Advertencias: Mujeres en edad fértil en tratamiento deben ser advertidas sobre el riesgo potencial del fetotoxicidad para evitar un embarazo.

Puede ocurrir retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, es necesario monitorear el crecimiento de cerca.

Interacciones medicamentosas a nivel de CYP3A4 pueden presentarse en terapias simultáneas con otros medicamentos (ver Inserto).

Hipotiroidismo ha sido reportado en pacientes tiroidectomizados que estén tomando levotiroxina e Imatinib. Se deben controlar los niveles de TSH.

Dosificación y Grupo Etario: El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con procesos malignos hematológicos y sarcomas malignos, según el caso.

La dosis prescrita debe ser administrada oralmente con alimentos y con un gran vaso de agua para minimizar el riesgo de irritaciones gastrointestinales. Dosis de 400 mg ó 600 mg deben administrarse una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg debe administrarse en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Para los pacientes (niños) incapaces de tragar las cápsulas, puede diluirse el contenido en un vaso de agua o zumo de manzana.

### Posología para LMC en pacientes adultos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En pacientes adultos con LMC en fase crónica la dosis recomendada es de 400 mg/día. La fase crónica de la LMC está definida por los siguientes criterios: blastos < 15% en sangre y en médula ósea, basófilos en sangre periférica < 20%, plaquetas > 100 x 10<sup>9</sup>/L.

Para pacientes adultos en fase acelerada es de 600 mg/día. La fase acelerada está definida por la presencia de cualquiera de los siguientes parámetros: blastos ≥15% pero < 30% en sangre o en médula ósea, blastos más promielocitos ≥ 30% en sangre o en médula ósea (siempre que blastos < 30%), basófilos en sangre periférica ≥ 20%, plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L no relacionados con el tratamiento.

Para pacientes adultos en crisis blástica es de 600 mg/día. La crisis blástica se define como blastos ≥ 30 % en sangre o médula ósea, o enfermedad extra-medular distinta a hepatospleno-megalia.

#### Duración del tratamiento

En los ensayos clínicos reportados para Imatinib, el tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de la suspensión del tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completa aún no ha sido investigado.

Los aumentos en la dosis de 400 a 600 mg u 800 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica, o de 600 miligramos a un máximo de 800 miligramos (administrados en forma de 400 miligramos 2 veces al día), en pacientes con una fase acelerada o crisis blástica, pueden considerarse en ausencia de reacciones adversas al medicamento y neutropenia severa no relacionada con leucemia, o trombocitopenia en las siguientes circunstancias:

#### Progresión de enfermedad (en cualquier momento):

Falla en conseguir una respuesta hematológicas satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento

Falla en conseguir una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento

Pérdida de una respuesta hematológica y/o citogenética previamente conseguida.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes después de aumentar la dosis, teniendo en cuenta el potencial de un aumento en la incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

### Posología de niños con LMC

La dosis para niños debe estar basada en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se recomienda una dosis de  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  para niños que tienen LMC en fase crónica y LMC en fase avanzada (sin exceder la dosis total de  $800 \text{ mg}$ ). El tratamiento se puede administrar con una sola dosis al día o alternativamente la dosis diaria se puede dividir en 2 administraciones - una en la mañana y una en la noche. La recomendación de dosis está actualmente basada en una pequeña población de pacientes pediátricos. No existe experiencia en tratamiento de niños por debajo de los 2 años de edad.

Incrementos en la dosis de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día a  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  al día (sin exceder la dosis total de  $800 \text{ mg}$ ), se pueden considerar en aquellos niños en los cuales hay ausencia de reacción adversa al medicamento o reacciones severas, o neutropenia severa no relacionada con la leucemia o trombocitopenia en las siguientes circunstancias:

Progresión de la enfermedad (en cualquier momento).

Falla en conseguir una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento.

Falla en conseguir una respuesta citogenética después de 2 meses de tratamiento.

Pérdida de una respuesta hematológica y/o citogenética previamente conseguida.

Los pacientes deben monitorearse estrechamente después de aumentar la dosis teniendo en cuenta el potencial de mayor incidencia de reacciones adversas con dosis más altas.

### Posología para pacientes adultos LLA Ph+

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Para pacientes adultos con LLA Ph+, la dosis recomendada es de 600 mg al día de Imatinib; Hematólogos expertos en el manejo de esta enfermedad deben supervisar la terapia durante todas las fases.

#### Programa del tratamiento:

Basándose en los datos existentes Imatinib ha demostrado ser efectivo y seguro cuando se administra a 600 mg/ día en combinación con quimioterapia en la fase de inducción, consolidación y mantenimiento de la quimioterapia para los pacientes con diagnóstico reciente. La duración del tratamiento, varía de acuerdo con el programa de terapéutico escogido, pero se han producido mejores resultados con tratamientos prolongados de Imatinib. Así mismo en pacientes adultos que tienen LLA Ph+, refractaria o recaída se recomienda administrar 600 mg/ día de Imatinib hasta que ocurra progresión de la enfermedad.

#### Posología para niños con LLA Ph+

La dosificación en niños se hace con base en el área de superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), se recomienda una dosis diaria de  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  para los niños con LLA Ph+ (sin exceder la dosis total de 600 mg).

#### Posología para SMD/SMP

La dosificación recomendada de Imatinib, es de 400 mg/día para pacientes adultos con SMD/SMP.

#### Duración del tratamiento

La información clínica disponible revela que el tratamiento debe continuarse hasta progresión de la enfermedad.

#### Posología para SHE/LEC

La dosis recomendada de Imatinib es de 100 mg/día para pacientes adultos con SHE/LEC.

Un aumento en la dosis de 100 a 400 mg se puede tener en cuenta en ausencia de reacciones adversas al medicamento, si las evaluaciones

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

demuestran que hay una respuesta insuficiente la terapia. El tratamiento se debe continuar siempre y cuando el paciente continúe beneficiándose.

### Posología para GIST

Para pacientes adultos que tienen GIST maligno metastásico y /o no resecable. La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/día

Existen datos limitados sobre el efecto de aumentar la dosis de 400 a 600 o a 800 mg.

### Duración del tratamiento

En ensayos clínicos en pacientes con GIST, se continuó el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Imatinib es de 400 mg/ día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de resección de GIST. La duración opcional del tratamiento no está establecida. La duración de tratamiento en el ensayo clínico respalda una indicación de 36 meses.

### Posología para DFSP

La dosis recomendada de Imatinib es de 800 mg/ día para pacientes adultos con DFSP.

### Ajuste de la dosis por reacciones adversas

#### Reacciones adversas no hematológicas:

Si ocurre una reacción adversa no hematológica con el uso de Imatinib, se debe detener el tratamiento hasta que se resuelva el evento. Después, se puede reasumir el tratamiento según sea pertinente dependiendo de la severidad inicial del evento.

Si ocurre elevación de bilirrubina > 3 veces el límite alto institucional normal (IULN), o las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces IULN, Imatinib debe ser suspendido hasta que los niveles de bilirrubina regresen a un nivel <1.5 veces IULN, y los niveles de transaminasas a un nivel < 2.5 veces el IULN. El tratamiento con Imatinib se puede continuar

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

entonces a una dosis diaria reducida. En los adultos la dosis se debe reducir de 400 a 300 mg o de 600 a 400 mg, o de 800 a 600 mg, y en los niños de 340 a 260 mg/m<sup>2</sup> por día.

### Reacciones adversas hematológicas

Se recomienda la reducción de dosis o interrupción del tratamiento ante neutropenia y trombocitopenia severa como lo indica la tabla a continuación.

### Ajuste de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> / L y / o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> / L		
1. Detener administración de Imatinib hasta que RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> / l plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> / l.	2. Reanudar el tratamiento a la dosis previa (antes de la reacción adversa).	3. En caso de descenso del RAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> / l y / o plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> / l, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg (en fase crónica de la LMC, SMD / DMP y GIST, HES / CEL)</li> <li>• 260 mg/m<sup>2</sup> en LMC pediátrica en fase crónica</li> </ul>
RAN <0,5 x 10 <sup>9</sup> / L y / o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> / L		
1. Comprobar si la citopenia está relacionada con la leucemia (aspirado de médula ósea o biopsia).	2. Si la citopenia no está relacionada con la leucemia reducir la dosis de Imatinib a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg. en LMC y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 260 mg/m<sup>2</sup> en crisis blástica y en fase acelerada en Pediatría</li> </ul>	3. Si la citopenia persiste durante 2 semanas, reducirla dosis hasta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg en LMC y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup> en LMC en crisis blástica y en fase acelerada en Pediatría</li> </ul> 4. Si la citopenia persiste durante 4 semanas y sigue sin estar relacionada con la leucemia, interrumpir IMATINIB hasta que RAN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> / l y plaquetas ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> / l, entonces reanudar el tratamiento con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg en CML y crisis blástica y LLA Ph +</li> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup> en LMC en crisis blástica y en fase acelerada en Pediatría</li> </ul>

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

RAN <math>1,0 \times 10^9 / L</math> y/o plaquetas <math><50 \times 10^9 / L</math> en tratamiento de DFSP		
1. Detener Imatinib hasta que RAN $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ plaquetas $\geq 75 \times 10^9 / l$ .	2. Reanudar el tratamiento con Imatinib a 600 mg.	3. En caso de descenso del RAN <math><1,0 \times 10^9 / l</math> y/o plaquetas <math><50 \times 10^9 / l</math>, repetir el paso 1 y reanudar Imatinib a la dosis reducida de 400 mg.
RAN = Recuento absoluto de neutrófilos a: que ocurra al menos después de 1 mes de tratamiento		

**Vía de Administración: Oral**

**Interacciones: Debido al metabolismo hepático de Imatinib, múltiples interacciones han sido reportadas:**

**7. Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib**

Sustancias inhibitorias del citocromo P450 y la isoenzima CYP3A4 (por ejemplo los inhibidores de proteasas tales como, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, antifungicos tipo azol incluyendo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; ciertos macrólidos, tales como la eritromicina, claritromicina y telitromicina), pueden disminuir el metabolismo la familia CYP3A4 y aumentar las concentraciones plasmáticas de Imatinib.

Hubo un aumento significativo en la exposición a Imatinib (Cmax promedio y área bajo la curva de Imatinib aumentó en 26% y 40% respectivamente), en sujetos sanos cuando fue co- administrada con una sola dosis de ketoconazol (como inhibidor de CYP3A4).

**8. Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Imatinib**

Sustancias inductoras de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona o *Hypericum perforatum*, también conocido como St. John's Wort), pueden reducir el metabolismo, incrementando la concentración de Imatinib y aumentando el riesgo de falla hepática. El pretratamiento con dosis

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

múltiples de rifampicina 600 mg seguido por una sola dosis de 400 mg de Imatinib, dio como resultado una disminución de la concentración máxima y en el área bajo la curva de por lo menos 54, 74 % de los valores respectivos, sin el tratamiento con rifampicina. Resultados similares en pacientes tratados con Imatinib que reciben tratamiento anti epiléptico que inducen la enzima (EIAEDS), tales como la carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína, fenobarbital y primidona. El área bajo la curva plasmática para Imatinib disminuyó 73 por ciento en comparación con pacientes que no toman EIAED. El uso concomitante de rifampicina y otros inductores fuertes CYP3A4, e imatibin debe evitarse.

#### 9. Sustancias activas que pueden ver alterada su concentración plasmática por Imatinib

Imatinib actúa como inhibidor de CYP3A4, por lo que podría incrementar la Cmax promedio y el AUC de varios activos, incluyendo simvastatina (sustrato de CYP3A4, que se incrementa de 2 y 3.5 veces por tratamiento con Imatinib. Con sustratos de CYP3A4 que tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, ciclosporina, pimozida, tacrolimus, sirolimus, ergotamina, diergotamina, fentanilo, alfentanilo, terfenadina, bortezomib, docetaxel y quinidina) es necesario tener precaución en la administración de Imatinib.

Imatinib puede aumentar la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, trizol benzodicepinas, bloqueadores de canal de calcio dihidropiridina, ciertos inhibidores de HMG-Coa reductasa por ejemplo las estatinas, etc).

En pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes, es recomendado utilizar heparinas de bajo peso molecular reemplazando los derivados cumarínicos, disminuyendo el riesgo de sangrado.

#### 10. Interacción de Imatinib con medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6

Los estudios in vitro de Imatinib, demuestran su actividad inhibitoria sobre la actividad de la isoenzima CYP2D6 de la citocromo P450, similar a aquellos que afectan la actividad de CYP3A4. La concentración máxima de metoprolol y el AUC aumentan aproximadamente 23% intervalo de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

confianza 90% (/1.16-1.30); con una administración de 800 mg al día de Imatinib.

No parecen necesarios ajustes en la dosis cuando Imatinib se co-administra con sustratos de CYP2D6, con una ventana terapéutica estrecha tales como el metoprolol, sin embargo se recomienda el monitoreo clínico.

#### 11. Interacción de Imatinib con medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6

En estudios in vitro, Imatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol (Ki de 58.5 micromoles/L). No se ha observado esta inhibición in vivo después de la administración diaria de Imatinib (400 mg) y de paracetamol (1000 mg). No hay datos de seguridad o farmacocinética de esta interacción con dosis superiores a 400 mg de Imatinib y uso crónico y concomitante de paracetamol.

#### 12. Otras Interacciones

En pacientes con tiroidectomía, que reciben levotiroxina, los niveles plasmáticos de levotiroxina se puede disminuir cuando se co-administra Imatinib. Se debe ejercer precaución. Sin embargo, el mecanismo de interacción observado actualmente se desconoce.

En los pacientes con Ph+, existe experiencia clínica de co-administrar Imatinib con quimioterapia, pero no se han caracterizado muy bien las interacciones entre medicamentos, entre Imatinib y regímenes de quimioterapia. Los eventos adversos relacionados con Imatinib por ejemplo, hepatotoxicidad, mielosupresión, y otros, pueden aumentar y se ha reportado que el uso concomitante con L-asparaginasa podría estar asociado con un aumento en la hepatotoxicidad. Por lo tanto se requiere de una precaución especial y monitoreo constante de las funciones relacionadas.

**Efectos Adversos:** Los pacientes en fases avanzadas de procesos malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica que puede hacer difícil la atribución de causalidad de las reacciones adversas, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos medicamentos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas y sus frecuencias que se presentan en la Tabla 1 están basadas en los principales estudios para el registro.

Tabla 1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simple, rinofaringitis, neumonía <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	La infección por hongos
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
<i>Raras:</i>	El síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	La neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipopotasemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hiperpotasemia, hipomagnesemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<b>Poco frecuentes:</b>	La depresión, disminución de la libido, ansiedad
<b>Raras:</b>	Estado de confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	Cefalea
<b>Frecuentes:</b>	Mareos, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<b>Poco frecuentes:</b>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, trastornos de la memoria, la ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<b>Raras:</b>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<b>Trastornos oculares</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Edema de párpados, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis ocular, seca, visión borrosa
<b>Poco frecuentes:</b>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral, hemorragia retinal, blefaritis, edema macular
<b>Raras:</b>	Cataratas, glaucoma, edema de papila
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	Pérdida de Vértigo, acúfenos, oyendo
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Poco frecuentes:</b>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar
<b>Raras:</b>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardiaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Enrojecimiento, Hemorragia
<b>Poco frecuentes:</b>	Hipertensión, hematoma, hematoma subdural, frialdad periférica, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<b>Frecuentes:</b>	Disnea, epistaxis, tos
<b>Poco frecuentes:</b>	Derrame pleural, dolor faringolaríngeo, faringitis
<b>Raras:</b>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
<b>Frecuentes:</b>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	gastro-esofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis
<b>Poco frecuentes:</b>	Estomatitis, úlceras bucales, hemorragia gastrointestinal, eructos, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<b>Raras:</b>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria del intestino
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Frecuentes:</b>	El aumento de las enzimas hepáticas
<b>Poco frecuentes:</b>	Hiperbilirrubinemia, hepatitis, ictericia
<b>Raras:</b>	Falla hepática, necrosis hepática
<b>Trastornos de piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	Edema periorbital, dermatitis / eccema / rash
<b>Frecuentes:</b>	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
<b>Poco frecuentes:</b>	Erupción pustulosa, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moretones, hipotricosis, hipopigmentación de piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones ampollosas
<b>Raras:</b>	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de la uña, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, el síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<b>Muy frecuentes:</b>	Espasmos musculares y calambres, dolor musculo esquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo
<b>Frecuentes:</b>	Inflamación de las articulaciones
<b>Poco frecuentes:</b>	Rigidez articular y muscular
<b>Raras:</b>	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis / miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Poco</b>	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<i>frecuentes:</i>	aguda frecuencia, urinario aumenta
<b>Trastornos del sistema y de la mama reproductivos</b>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en el pezón, aumento de pecho, edema escrotal
<i>Raras:</i>	Hemorrágica cuerpo lúteo / quiste ovárico hemorrágico
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	La retención de líquidos y edema, fatiga
<i>Frecuentes:</i>	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor en el pecho, malestar
<b>Investigaciones Complementarias</b>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de peso
<i>Frecuentes:</i>	Pérdida de peso
<i>Poco frecuentes:</i>	Creatinina en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre aumenta, lactato deshidrogenasa aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
<i>Raras:</i>	Amilasa en sangre aumenta

1. La neumonía se notificó de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada y en pacientes con GIST.

2. La cefalea fue la más frecuente en pacientes con GIST.

3. Basándose en los resultados por paciente-año, los trastornos cardiacos, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC transformada que en pacientes con LMC crónica.

4. Los sofocos fueron más frecuentes en pacientes con GIST y los sangrados (hematoma, hemorragia) fueron más frecuentes en pacientes con GIST y con LMC transformada (LMC-FA y LMC-CB).

5. El derrame pleural se notificó de forma más frecuente en pacientes con

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**GIST y en pacientes con LMC transformada (LMC-fase acelerada y LMC-crisis blástica) que en pacientes con LMC crónica.**

**6+7. El dolor abdominal y la hemorragia gastrointestinal se observaron de forma más frecuente en pacientes con GIST.**

**8. Se han notificado algunos casos mortales de insuficiencia hepática y de necrosis hepática.**

**9. El dolor musculo esquelético y los acontecimientos relacionados se observaron de forma más frecuente en pacientes con LMC que en pacientes con GIST.**

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión IP-CO-092013 y la información para prescribir versión SPC-CO-092013, 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.**

### **3.1.2.2. TRILIPIX® 45 mg**

Expediente : 20061487

Radicado : 13074569

Fecha : 05/09/2013

Interesado : Abbott Laboratories de Colombia.

Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited Anngrove Carrigtwohill Co.

Composición: Cada cápsula de liberación retardada contiene fenofibrato de colina equivalente a 45 mg de ácido fenofibrico.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación retardada.

Indicaciones: Monoterapia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trilipix está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el LDL-C elevado, colesterol total, triglicéridos, ApoB y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Trilipix también está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

#### Terapia Co-administración

Trilipix co-administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos e incrementar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad cardiovascular o el equivalente a riesgo de enfermedad cardiovascular quienes están en terapia con estatinas para alcanzar los niveles de LDL-C.

#### Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min),
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anormalidad persistente no explicada de las pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática,
- Enfermedad de la Vesícula Biliar
- Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa.
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofíbrico, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.
- No se recomienda su uso en menores de 18 años.
- Cuando Trilipix se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de Contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.

#### Precauciones y Advertencias: Músculo- esqueléticos:

La monoterapia de fibrato y estatina aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado con rabdomiólisis. Los datos de estudios de observación sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Refiérase a la etiqueta de la estatina respectiva para informarse sobre interacciones importantes entre medicamentos, que aumentan los niveles de estatina, y podrían aumentar el riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece aumentar en pacientes de edad avanzada que sufren diabetes, falla renal, o hipotiroidismo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con miaglias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de los niveles de CPK. Los pacientes deben reportar rápidamente el dolor, sensibilidad o debilidad musculares, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Los niveles de CPK se deben evaluar en pacientes que reportan estos síntomas, y la terapia con Trilipix y estatinas se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de CPK (un nivel cinco veces mayor que el límite superior del rango normal), o si se diagnostica miopatía o miositis.

Se deben considerar los síntomas alarmantes que indiquen rbdomiólisis. Los pacientes deben informar rápidamente dolor o debilidad muscular. En caso de duda, se debe discontinuar la terapia.

#### Función Renal:

Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben Trilipix como monoterapia, o administrada conjuntamente con estatinas, lo mismo que en pacientes que reciben fenofibrato.

Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a la línea de base después de la discontinuación del tratamiento. La significación clínica de estas observaciones es desconocida. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con deterioro renal que tomen Trilipix. La función renal se debe monitorear en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como pacientes de avanzada edad y aquéllos con diabetes. El tratamiento se debe interrumpir en caso de una disminución clínicamente relevante en la depuración de la creatinina. Se recomienda vigilar la función renal durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y periódicamente de entonces en adelante.

#### Función del Hígado

Trilipix en dosis de 135 mg diarios, administrado como monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, ha estado asociada a aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)].

La incidencia de aumentos en las transaminasas, observados en terapia de fenofibrato, puede estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, activa crónica, y colestásica observada en terapia de fenofibrato

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

después de exposiciones de semanas hasta de varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis activa crónica.

El monitoreo regular de la función hepática, incluyendo ALT (SGPT) y AST (SGPT) séricos se debe realizar periódicamente durante el término de la terapia con Trilipix y la terapia se debe discontinuar si los niveles de enzimas persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.

#### Pancreatitis

Se ha informado pancreatitis en pacientes que toman drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix. Esta ocurrencia puede representar una falla de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga, o un fenómeno secundario mediado por formación de piedras o sedimento en el tracto biliar, con obstrucción del ducto biliar común.

#### Colelitiasis

El Trilipix, como el fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozilo, pueden aumentar la excreción del colesterol en la bilis, conduciendo potencialmente a colelitiasis. Si se sospecha colelitiasis, se indican estudios de la vesícula biliar. La terapia con Trilipix se debe discontinuar si se encuentran piedras en la vesícula.

#### Mortalidad y Morbilidad por Enfermedad Cardíaca Coronaria

Hay evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria, pero los mismos no han mostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

#### Enfermedad Venotromboembólica

En estudios clínicos, se observaron émbolo pulmonar y trombosis de las venas profundas a los más altos índices en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo.

#### Embarazo y lactancia

No hay datos adecuados del uso Trilipix en mujeres embarazadas. Los estudios con animales suministraron indicaciones de toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Trilipix no se debe usar durante embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se sabe si el ácido fenofibrico es excretado en la leche humana. La excreción del ácido fenofibrico en la leche, no se ha estudiado en animales. Los estudios de toxicidad reproductiva dieron indicios de que, con dosis altas, se pueden esperar efectos adversos en recién nacidos. Por lo tanto, el uso de la Trilipix durante la lactancia está contraindicado.

**Dosificación y Grupo Etario:** Los pacientes deben estar siguiendo una dieta adecuada reductora de lípidos antes de recibir Trilipix como monoterapia o administrado conjuntamente con una estatina, y deben continuar con esta dieta durante el tratamiento.

Las cápsulas de liberación retardada se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los lípidos séricos se deben monitorear periódicamente.

La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

**Adultos**

- Terapia de administración conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta:

La dosis es 135 mg diarios.

Para la terapia de administración conjunta de ácido fenofibrico con estatinas, se debe escoger la dosis inicial más baja de estatina (20 mg de atorvastatina, 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de simvastatina). Cuando no se obtiene un resultado satisfactorio después de un tratamiento de 8 semanas, la dosis de estatina se puede doblar a 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 40 mg de simvastatina. La dosis diaria de Trilipix se puede tomar al mismo tiempo que la estatina.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la administración conjunta de Trilipix y las estatinas, con atorvastatina  $\leq 40$  mg, rosuvastatina  $\leq 20$  mg y simvastatina  $\leq 40$  mg.

**Monoterapia:**

- Hipertrigliceridemia Severa

La dosis inicial de Trilipix es de 45mg una vez al día. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente, y se debe ajustar si es

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

necesario después de determinaciones lipídicas repetidas a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

- Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis de Trilipix es 135 mg una vez al día.

Edad Avanzada

La selección de la dosis para pacientes de edad avanzada debe hacerse con base en la función renal.

Deterioro Renal

El tratamiento con Trilipix se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, en pacientes con deterioro renal de leve a moderado (depuración de la creatinina de 30 – 80 ml/min) y solo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles lipídicos con esa dosis. El uso de Trilipix se debe evitar en pacientes con función renal gravemente deteriorada.

Deterioro Hepático

Los pacientes con enfermedad hepática no se han estudiado.

Niños

Trilipix no se recomienda para uso en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Anticoagulantes Orales:

Se debe tener cuidado cuando Trilipix se administra junto con anticoagulantes orales del tipo warfarina. Trilipix puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en prolongación del tiempo/INR y se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/INR se haya estabilizado, con el objeto de evitar complicaciones de sangrado.

Ciclosporina:

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en la depuración de la creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la ruta primaria de eliminación de las drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix, hay riesgo de que una interacción conduzca a

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

disminución en la función renal. Los beneficios y los riesgos de usar Trilipix con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos, se debe considerar cuidadosamente, y emplear la más baja dosis efectiva.

Estatinas:

El riesgo de toxicidad muscular grave puede aumentar si se usa fenofibrato o ácido fenofibrato concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Tal terapia combinada se debe usar con precaución y los pacientes se deben monitorear de cerca para ver si hay signos de toxicidad muscular. Estudios específicos en voluntarios saludables han demostrado ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de los lípidos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica. Entonces no se requiere ajuste de la dosificación de Trilipix ni de las drogas concomitantemente administradas.

Antidiabéticos Orales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofibrato y la rosiglitazona, la metformina o glimepirida, aunque la extensión de la exposición (AUC) de la glimepirida aumentó en un 35% después de la administración conjunta con fenofibrato sin efectos hipoglucémicos. No se requirió ajuste de la dosificación de Trilipix ni de las drogas conjuntamente administradas.

Agentes Gastrointestinales:

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofibrato y el omeprazol.

Sistema de enzimas P450 citocromo:

Los estudios in vitro usando microsomas del hígado humano indican que el ácido fenofibrato no es un inhibidor de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor de leve a moderado del CYP2C9, en concentraciones terapéuticas.

Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos con Trilipix (ácido fenofibrato)  
- Monoterapia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Ensayos Controlados Doble Ciegos)

Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento, Reportados en  $\geq 3\%$  de los Pacientes que Recibían Trilipix o Trilipix conjuntamente administrado con una Estatina durante Estudios Doble Ciegos Controlados [Número (%)]

Evento adverso	Trilipix (n=490)	Estati-na en dosis baja * (n=493)	Trilipix + dosis baja de estatina * (n=490)	Dosis mode-rada de Estati-na (n=491)**	Trilipix + dosis mode-rada de estatina ** (n=489)	Alta dosis de estatina *** (n=245)
Desórdenes gastrointestinales						
Constipa-ción	16 (3.3)	11 (2.2)	16 (3.3)	13 (2.6)	15 (3.1)	6 (2.4)
Diarrea	19 (3.9)	16 (3.2)	15 (3.1)	24 (4.9)	18 (3.7)	17 (6.9)
Dispepsia	18 (3.7)	13 (2.6)	13 (2.7)	17 (3.5)	23 (4.7)	6 (2.4)
Náusea	21 (4.3)	18 (3.7)	17 (3.5)	22 (4.5)	27 (5.5)	10 4.1)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración						

Fatiga	10 (2.0)	13 (2.6)	13 (2.7)	13 (2.6)	16 (3.3)	5 (2.0)
Dolor	17 (3.5)	9 (1.8)	16 (3.3)	8 (1.6)	7 (1.4)	8 (3.3)
Infecciones e infestaciones						
Nasofa-ringitis	17 (3.5)	29 (5.9)	23 (4.7)	16 (3.3)	21 (4.3)	9 (3.7)
Sinusitis	16 (3.3)	4 (0.8)	14 (2.9)	8 (1.6)	17 (3.5)	4 (1.6)
Infección del tracto respiratorio superior	26 (5.3)	13 (2.6)	18 (3.7)	23 (4.7)	23 (4.7)	7 (2.9)
Investigaciones						
ALT aumen-tada	6 (1.2)	2 (0.4)	15 (3.1)	2 (0.4)	12 (2.5)	4 (1.6)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo						
Artralgia	19 (3.9)	22 (4.5)	21 (4.3)	21 (4.3)	17 (3.5)	12 (4.9)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dolor de Espalda	31 (6.3)	31 (6.3)	30 (6.1)	32 (6.5)	20 (4.1)	8 (3.3)
Espasmos muscular-res	8 (1.6)	18 (3.7)	12 (2.4)	24 (4.9)	15 (3.1)	6 (2.4)
Mialgia	16 (3.3)	24 (4.9)	17 (3.5)	23 (4.7)	15 (3.1)	15 (6.1)
Dolor de las Extre-midades	22 (4.5)	24 (4.9)	14 (2.9)	21 (4.3)	13 (2.7)	9 (3.7)
Desórdenes del sistema nervioso						
Mareo	20 (4.1)	8 (1.6)	19 (3.9)	11 (2.2)	16 (3.3)	2 (0.8)
Dolor de Cabeza	62 (12.7)	64 (13.0)	64 (13.1)	82 (16.1)	58 (11.9)	32 (13.1)

\*Dosis baja de estatina: rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, o atorvastatina 20 mg

Dosis moderada de estatina: rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, o atorvastatina 40 mg

\*\*\*Alta dosis de estatina: rosuvastatina 40 mg, simvastatina 80 mg, o atorvastatina 80 mg

- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Exposición a Largo Plazo hasta 64 Semanas)

Los pacientes que terminaron con éxito cualquiera de los tres estudios doble ciego, controlados, recibieron en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas, Trilipix administrado conjuntamente con la dosis moderada de estatina. Un total de 2.201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Trilipix, administrada conjuntamente con una estatina en el estudio controlado doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo de hasta un total de 64 semanas de tratamiento. A continuación se suministra una relación de los eventos adversos surgidos del tratamiento (no incluidos en la Tabla anterior), reportados en 3% o más de los pacientes que recibieron Trilipix administrado conjuntamente con una estatina, en los estudios doble ciegos controlados o en el estudio de extensión a largo plazo.

Infecciones e Infestaciones: Bronquitis, influenza, e infección del tracto urinario.  
Investigaciones: AST aumentada en la sangre, y enzima hepática aumentada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Desórdenes Músculo Esqueléticos y del Tejido Conectivo: Dolor músculo esquelético.

Desórdenes psiquiátricos: Insomnio.

Desórdenes Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales: Tos y dolor faringolaringéo.

Desórdenes Vasculares: Hipertensión.

### Fenofibrato

El ácido fenofíbrico es el metabolito activo del fenofibrato. Los siguientes efectos indeseados se han observados durante estudios clínicos controlados con placebo usando fenofibrato (n=2344) con las frecuencias indicadas a continuación.

Clase de órganos del sistema MedDra	Común >1/100, <1/10	No común >1/1,000, <1/100	Raro >1/10,000, <1/1,000	Muy raro <1/10,000 incluyendo reportes aislados
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático			Disminución de la hemoglobina Disminución en el número de leucocitos	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Desorden del sistema inmune			Hipersensibilidad	
Desórdenes del sistema nervioso		Dolor de Cabeza	Fatiga Vértigo	
Desórdenes Vasculares		Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis de las venas profundas)*		
Desórdenes Gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*		
Desórdenes hepatobilia-res	Transamina-sas aumentadas	Colelitiasis	Hepatitis <sup>1</sup> .	

Desórdenes de la piel y del		Hipersensibilidad cutánea	Alopecia, reacciones de	
-----------------------------	--	---------------------------	-------------------------	--

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tejido subcutáneo		(Ej.: erupciones, pruritos, urticaria)	fotosensibilidad	
Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Desordenes musculares (ej. mialgia, miositis, espasmos y debilidad muscular), rabdomiólisis		
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno		Disfunción Sexual		
Investigaciones		Creatinina sanguínea aumentada	Úrea sanguínea aumentada	

<sup>1</sup> Cuando se presentan síntomas típicos (Ej.: ictericia, pruritos) indicativos de ocurrencia de hepatitis, se deben realizar pruebas de laboratorio para verificación, y el fenofibrato se debe discontinuar, si es lo indicado.

\* En el estudio FIELD, un ensayo al azar controlado con placebo, realizado en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato versus pacientes que recibían placebo (0.8% versus 0.5%; p = 0.031). En el mismo estudio, se reportó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolismo pulmonar (0.7% en el grupo de placebo, versus 1,1% en el grupo con fenofibrato; p = 0.022), y un aumento no estadísticamente significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p=0.074)

Además de esos eventos reportados durante los ensayos clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos colaterales durante el uso post mercadeo del fenofibrato. Con los datos disponibles no es posible estimar una frecuencia precisa, y por lo tanto se clasifica como “desconocida”.

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: Enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: Rabdomiólisis.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la concentración de 45 mg para el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula de liberación retardada contiene fenofibrato de colina equivalente a 45 mg de ácido fenofibrico.

**Forma farmacéutica:** Cápsulas de liberación retardada.

**Indicaciones: Monoterapia**

Trilipix<sup>®</sup> está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir el LDL-C elevado, colesterol total, triglicéridos, ApoB y para incrementar el HDL-C en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Trilipix<sup>®</sup> también está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

**Terapia Co-administración**

Trilipix<sup>®</sup> co-administrado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los triglicéridos e incrementar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad cardiovascular o el equivalente a riesgo de enfermedad cardiovascular quienes están en terapia con estatinas para alcanzar los niveles de LDL-C.

**Contraindicaciones:**

- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min),
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anomalía persistente no explicada de las pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática,
- Enfermedad de la Vesícula Biliar

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- **Pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa.**
- **Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno.**
- **Lactancia**
- **Hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofíbrico, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.**
- **No se recomienda su uso en menores de 18 años.**
- **Cuando Trilipix<sup>®</sup> se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de Contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.**

#### **Precauciones y Advertencias: Músculo- esqueléticos:**

**La monoterapia de fibrato y estatina aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado con rabdomiólisis. Los datos de estudios de observación sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Refiérase a la etiqueta de la estatina respectiva para informarse sobre interacciones importantes entre medicamentos, que aumentan los niveles de estatina, y podrían aumentar el riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece aumentar en pacientes de edad avanzada que sufren diabetes, falla renal, o hipotiroidismo.**

**Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con miaglias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de los niveles de CPK. Los pacientes deben reportar rápidamente el dolor, sensibilidad o debilidad musculares, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Los niveles de CPK se deben evaluar en pacientes que reportan estos síntomas, y la terapia con Trilipix<sup>®</sup> y estatinas se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de CPK (un nivel cinco veces mayor que el límite superior del rango normal), o si se diagnostica miopatía o miositis.**

**Se deben considerar los síntomas alarmantes que indiquen rabdomiólisis. Los pacientes deben informar rápidamente dolor o debilidad muscular. En caso de duda, se debe discontinuar la terapia.**

#### **Función Renal:**

**Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben Trilipix<sup>®</sup> como monoterapia, o administrada**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

conjuntamente con estatinas, lo mismo que en pacientes que reciben fenofibrato.

Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a la línea de base después de la discontinuación del tratamiento. La significación clínica de estas observaciones es desconocida. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con deterioro renal que tomen Trilipix<sup>®</sup>. La función renal se debe monitorear en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como pacientes de avanzada edad y aquéllos con diabetes. El tratamiento se debe interrumpir en caso de una disminución clínicamente relevante en la depuración de la creatinina. Se recomienda vigilar la función renal durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y periódicamente de entonces en adelante.

#### Función del Hígado

Trilipix<sup>®</sup> en dosis de 135 mg diarios, administrado como monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, ha estado asociada a aumentos en las transaminasas séricas [AST (SGOT) o ALT (SGPT)].

La incidencia de aumentos en las transaminasas, observados en terapia de fenofibrato, puede estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, activa crónica, y colestásica observada en terapia de fenofibrato después de exposiciones de semanas hasta de varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis activa crónica.

El monitoreo regular de la función hepática, incluyendo ALT (SGPT) y AST (SGPT) séricos se debe realizar periódicamente durante el término de la terapia con Trilipix<sup>®</sup> y la terapia se debe discontinuar si los niveles de enzimas persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.

#### Pancreatitis

Se ha informado pancreatitis en pacientes que toman drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix<sup>®</sup>. Esta ocurrencia puede representar una falla de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga, o un fenómeno secundario mediado por formación de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pedras o sedimento en el tracto biliar, con obstrucción del ducto biliar común.

### **Colelitiasis**

El Trilipix<sup>®</sup>, como el fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozilo, pueden aumentar la excreción del colesterol en la bilis, conduciendo potencialmente a colestiasis. Si se sospecha colestiasis, se indican estudios de la vesícula biliar. La terapia con Trilipix<sup>®</sup> se debe descontinuar si se encuentran pedras en la vesícula.

### **Mortalidad y Morbilidad por Enfermedad Cardíaca Coronaria**

Hay evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria, pero los mismos no han mostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

### **Enfermedad Venotromboembólica**

En estudios clínicos, se observaron émbolo pulmonar y trombosis de las venas profundas a los más altos índices en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo.

### **Embarazo y lactancia**

No hay datos adecuados del uso Trilipix<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. Los estudios con animales suministraron indicaciones de toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Trilipix<sup>®</sup> no se debe usar durante embarazo, a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si el ácido fenofíbrico es excretado en la leche humana. La excreción del ácido fenofíbrico en la leche, no se ha estudiado en animales.

Los estudios de toxicidad reproductiva dieron indicios de que, con dosis altas, se pueden esperar efectos adversos en recién nacidos. Por lo tanto, el uso de la Trilipix<sup>®</sup> durante la lactancia está contraindicado.

**Dosificación y Grupo Etario:** Los pacientes deben estar siguiendo una dieta adecuada reductora de lípidos antes de recibir Trilipix<sup>®</sup> como monoterapia o administrado conjuntamente con una estatina, y deben continuar con esta dieta durante el tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las cápsulas de liberación retardada se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los lípidos séricos se deben monitorear periódicamente.

La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

#### Adultos

- Terapia de administración conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta:

La dosis es 135 mg diarios.

Para la terapia de administración conjunta de ácido fenofibríco con estatinas, se debe escoger la dosis inicial más baja de estatina (20 mg de atorvastatina, 10 mg de rosuvastatina, 20 mg de simvastatina). Cuando no se obtiene un resultado satisfactorio después de un tratamiento de 8 semanas, la dosis de estatina se puede doblar a 40 mg de atorvastatina, 20 mg de rosuvastatina, 40 mg de simvastatina. La dosis diaria de Trilipix<sup>®</sup> se puede tomar al mismo tiempo que la estatina.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la administración conjunta de Trilipix<sup>®</sup> y las estatinas, con atorvastatina  $\leq 40$  mg, rosuvastatina  $\leq 20$  mg y simvastatina  $\leq 40$  mg.

#### Monoterapia:

- Hipertrigliceridemia Severa

La dosis inicial de Trilipix es de 45mg una vez al día. La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente, y se debe ajustar si es necesario después de determinaciones lipídicas repetidas a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es 135 mg una vez al día.

- Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta

La dosis de Trilipix<sup>®</sup> es 135 mg una vez al día.

#### Edad Avanzada

La selección de la dosis para pacientes de edad avanzada debe hacerse con base en la función renal.

#### Deterioro Renal

El tratamiento con Trilipix<sup>®</sup> se debe iniciar con una dosis de 45 mg una vez al día, en pacientes con deterioro renal de leve a moderado

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

(depuración de la creatinina de 30 – 80 ml/min) y solo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos sobre la función renal y los niveles lípidos con esa dosis. El uso de Trilipix® se debe evitar en pacientes con función renal gravemente deteriorada.

#### **Deterioro Hepático**

Los pacientes con enfermedad hepática no se han estudiado.

Niños

Trilipix® no se recomienda para uso en niños menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

#### **Anticoagulantes Orales:**

Se debe tener cuidado cuando Trilipix® se administra junto con anticoagulantes orales del tipo warfarina. Trilipix® puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes, resultando en prolongación del tiempo/INR y se recomienda ajustar la dosis del anticoagulante oral hasta que el tiempo de protrombina/INR se haya estabilizado, con el objeto de evitar complicaciones de sangrado.

#### **Ciclosporina:**

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminuciones en la depuración de la creatinina y aumentos en la creatinina sérica, y debido a que la excreción renal es la ruta primaria de eliminación de las drogas de la clase fibrato, incluyendo Trilipix®, hay riesgo de que una interacción conduzca a disminución en la función renal. Los beneficios y los riesgos de usar Trilipix® con inmunosupresores y otros agentes potencialmente neurotóxicos, se debe considerar cuidadosamente, y emplear la más baja dosis efectiva.

#### **Estatinas:**

El riesgo de toxicidad muscular grave puede aumentar si se usa fenofibrato o ácido fenofibrico concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Tal terapia combinada se debe usar con precaución y los pacientes se deben monitorear de cerca para ver si hay signos de toxicidad muscular. Estudios específicos en voluntarios saludables han

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

demostrado ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de los lípidos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica. Entonces no se requiere ajuste de la dosificación de Trilipix<sup>®</sup> ni de las drogas concomitantemente administradas.

#### **Antidiabéticos Orales:**

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y la rosiglitazona, la metformina o glimepirida, aunque la extensión de la exposición (AUC) de la glimepridina aumentó en un 35% después de la administración conjunta con fenofibrato sin efectos hipoglucémicos. No se requirió ajuste de la dosificación de Trilipix<sup>®</sup> ni de las drogas conjuntamente administradas.

#### **Agentes Gastrointestinales:**

En voluntarios saludables, no se han mostrado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre el fenofibrato o el ácido fenofíbrico y el omeprazol.

#### **Sistema de enzimas P450 citocromo:**

Los estudios in vitro usando microsomas del hígado humano indican que el ácido fenofíbrico no es un inhibidor de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor de leve a moderado del CYP2C9, en concentraciones terapéuticas.

#### **Efectos Adversos: Experiencia de Estudios Clínicos con Trilipix<sup>®</sup> (ácido fenofíbrico)**

- Monoterapia
- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Ensayos Controlados Doble Ciegos)

**Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento, Reportados en  $\geq$  3% de los Pacientes que recibían Trilipix<sup>®</sup> o Trilipix<sup>®</sup> conjuntamente administrado con una Estatina durante Estudios Doble Ciegos Controlados [Número (%)]**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Evento adverso	Trilipix (n=490)	Estati-na en dosis baja * (n=493)	Trilipix + dosis baja de estatina * (n=490)	Dosis mode-rada de Estati-na (n=491)**	Trilipix + dosis mode-rada de estatina ** (n=489)	Alta dosis de estatina *** (n=245)
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>						
Constipa-ción	16 (3.3)	11 (2.2)	16 (3.3)	13 (2.6)	15 (3.1)	6 (2.4)
Diarrea	19 (3.9)	16 (3.2)	15 (3.1)	24 (4.9)	18 (3.7)	17 (6.9)
Dispepsia	18 (3.7)	13 (2.6)	13 (2.7)	17 (3.5)	23 (4.7)	6 (2.4)
Náusea	21 (4.3)	18 (3.7)	17 (3.5)	22 (4.5)	27 (5.5)	10 4.1)
<b>Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración</b>						

Fatiga	10 (2.0)	13 (2.6)	13 (2.7)	13 (2.6)	16 (3.3)	5 (2.0)
Dolor	17 (3.5)	9 (1.8)	16 (3.3)	8 (1.6)	7 (1.4)	8 (3.3)
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Nasofa-ringitis	17 (3.5)	29 (5.9)	23 (4.7)	16 (3.3)	21 (4.3)	9 (3.7)
Sinusitis	16 (3.3)	4 (0.8)	14 (2.9)	8 (1.6)	17 (3.5)	4 (1.6)
Infección del tracto respira-torio superior	26 (5.3)	13 (2.6)	18 (3.7)	23 (4.7)	23 (4.7)	7 (2.9)
<b>Investigaciones</b>						
ALT aumen-tada	6 (1.2)	2 (0.4)	15 (3.1)	2 (0.4)	12 (2.5)	4 (1.6)
<b>Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Artralgia	19 (3.9)	22 (4.5)	21 (4.3)	21 (4.3)	17 (3.5)	12 (4.9)
Dolor de Espalda	31 (6.3)	31 (6.3)	30 (6.1)	32 (6.5)	20 (4.1)	8 (3.3)
Espasmos muscular-res	8 (1.6)	18 (3.7)	12 (2.4)	24 (4.9)	15 (3.1)	6 (2.4)
Mialgia	16 (3.3)	24 (4.9)	17 (3.5)	23 (4.7)	15 (3.1)	15 (6.1)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dolor de las Extre-mi-dades	22 (4.5)	24 (4.9)	14 (2.9)	21 (4.3)	13 (2.7)	9 (3.7)
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>						
Mareo	20 (4.1)	8 (1.6)	19 (3.9)	11 (2.2)	16 (3.3)	2 (0.8)
Dolor de Cabeza	62 (12.7)	64 (13.0)	64 (13.1)	82 (16.1)	58 (11.9)	32 (13.1)

\*Dosis baja de estatina: rosuvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, o atorvastatina 20 mg  
Dosis moderada de estatina: rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, o atorvastatina 40 mg

\*\*\* Alta dosis de estatina: rosuvastatina 40 mg, simvastatina 80 mg, o atorvastatina 80 mg

- Terapia de Administración Conjunta con Estatinas (Exposición a Largo Plazo hasta 64 Semanas)

Los pacientes que terminaron con éxito cualquiera de los tres estudios doble ciego, controlados, recibieron en un estudio de extensión a largo plazo de 52 semanas, Trilipix® administrado conjuntamente con la dosis moderada de estatina. Un total de 2.201 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Trilipix®, administrada conjuntamente con una estatina en el estudio controlado doble ciego o en el estudio de extensión a largo plazo de hasta un total de 64 semanas de tratamiento. A continuación se suministra una relación de los eventos adversos surgidos del tratamiento (no incluidos en la Tabla anterior), reportados en 3% o más de los pacientes que recibieron Trilipix® administrado conjuntamente con una estatina, en los estudios doble ciegos controlados o en el estudio de extensión a largo plazo.

**Infecciones e Infestaciones:** Bronquitis, influenza, e infección del tracto urinario.

**Investigaciones:** AST aumentada en la sangre, y enzima hepática aumentada.

**Desórdenes Músculo Esqueléticos y del Tejido Conectivo:** Dolor músculo esquelético.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Desórdenes psiquiátricos: Insomnio.**

**Desórdenes Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales: Tos y dolor faringolaringéo.**

**Desórdenes Vasculares: Hipertensión.**

### Fenofibrato

El ácido fenofibrato es el metabolito activo del fenofibrato. Los siguientes efectos indeseados se han observados durante estudios clínicos controlados con placebo usando fenofibrato (n=2344) con las frecuencias indicadas a continuación.

Clase de órganos del sistema MedDra	Común >1/100, <1/10	No común >1/1,000, <1/100	Raro >1/10,000, <1/1,000	Muy raro <1/10,000 incluyendo reportes aislados
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático			Disminución de la hemoglobina Disminución en el número de leucocitos	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica
Desorden del sistema inmune			Hipersensibilidad	
Desórdenes del sistema nervioso		Dolor de Cabeza	Fatiga Vértigo	
Desórdenes Vasculares		Tromboembolismo (embolismo pulmonar, trombosis de las venas profundas)*		
Desórdenes Gastrointestinales	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)	Pancreatitis*		
Desórdenes hepatobilia-res	Transamina-sas aumentadas	Colelitiasis	Hepatitis <sup>1</sup> .	
Desórdenes de la piel y del tejido		Hipersensibilidad cutánea (Ej.:	Alopecia, reacciones de fotosensibi-	

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

subcutáneo		erupciones, pruritos, urticaria)	lidad	
Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos		Desordenes musculares (ej, mialgia, miositis, espasmos y debilidad muscular), rabdomiólisis		
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno		Disfunción Sexual		
Investigaciones		Creatinina sanguínea aumentada	Úrea sanguínea aumentada	

<sup>1</sup> Cuando se presentan síntomas típicos (Ej.: ictericia, pruritos) indicativos de ocurrencia de hepatitis, se deben realizar pruebas de laboratorio para verificación, y el fenofibrato se debe discontinuar, si es lo indicado.

\* En el estudio FIELD, un ensayo al azar controlado con placebo, realizado en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato versus pacientes que recibían placebo (0.8% versus 0.5%; p = 0.031). En el mismo estudio, se reportó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolismo pulmonar (0.7% en el grupo de placebo, versus 1,1% en el grupo con fenofibrato; p = 0.022), y un aumento no estadísticamente significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0 % [48/4900 pacientes] versus fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p=0.074)

Además de esos eventos reportados durante los ensayos clínicos, se han reportado espontáneamente los siguientes efectos colaterales durante el uso post mercadeo del fenofibrato. Con los datos disponibles no es posible estimar una frecuencia precisa, y por lo tanto se clasifica como “desconocida”.

Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino: Enfermedad pulmonar intersticial.

Desórdenes músculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: Rabdomiólisis.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión R0/2013 y la Información para prescribir versión R0/2013 para el producto de la referencia en la concentración de 45 mg.**

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

### **3.1.2.3. DOLEX® GRIPA ACTIVAPOR**

Expediente : 20066289  
Radicado : 2013098082  
Fecha : 30/08/2013  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.  
Fabricante : Smithkline Beecham S.A.

Composición: Acetaminofen 600 mg/ Fenilefrina 10mg

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

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

Contraindicaciones: El producto está contraindicado en pacientes:

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

Precauciones y Advertencias:

- Se debe consultar al médico antes de consumir el producto en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, feocromocitoma, hipertrofia prostática,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

enfermedad vascular oclusiva (ejemplo fenómeno de Raynaud), insuficiencia renal o hepática.

- Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.
- Este producto no debe ser usado por pacientes que están tomando otros medicamentos simpaticomiméticos (tales como descongestionantes, supresores del apetito y estimulantes tipo anfetamínicos).
- Este producto contiene 3,755 g de sacarosa por sobre. Esto debe ser tenido en cuenta con pacientes con diabetes.
- Este producto contiene una fuente de fenilalanina. Puede ser perjudicial para consumidores con fenilceturia.
- Si los síntomas persisten consulte a su médico.
- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

**Dosificación y Grupo Etario:** No exceder la dosis diaria recomendada

- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes o medicinas para el alivio de la tos o del resfriado.
- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
  - 1 sobre (sachet) cada 4-6 horas, según sea requerido.
  - El contenido del sobre debe ser disuelto en media taza de agua caliente y revolver bien. Adicionar agua fría si es necesario.
  - La dosis máxima diaria es de 6 sobres distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No use por más de 7 días sin consultar al médico
- Niños menores de 12 años: no se recomienda, excepto que así lo recomiende el médico.

**Vía de Administración:** Vía oral.

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

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

- Inhibidores de la monoamino oxidasa: Se pueden presentar interacciones entre las aminas simpaticomiméticas, como la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fenilefrina y los inhibidores de la monoamino oxidasa generando hipertensión.

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

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

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

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva asociación.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de nueva forma farmacéutica.
- Aprobación de nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de condición de venta
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Aprobación de grupo etario.
- Aprobación de información para prescribir versión 01 (Agosto de 2013) GDSV1.0
- Aprobación para incluir en textos y/o etiquetas: versión 01 (Agosto de 2013) GDSV1.0
- Información adicional para el consumidor: versión 01 (Agosto de 2013) GDSV1.0

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dadas las alertas internacionales sobre las dosis y concentraciones altas (por encima de 500 mg) de acetaminofen y la toxicidad del mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda la concentración de este principio activo propuesta para éste producto. Asimismo, la Sala considera que el interesado debe excluir de las indicaciones lo referente a sinusitis.

### 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

#### 3.1.3.1. COAGIL VII®

Expediente : 20059932  
Radicado : 2013027020 / 2013096897  
Fecha : 28/08/2013  
Interesado : Valentech S.A.S.  
Fabricante : Zao Generiu

Composición: Cada vial de Coagil VII® contiene 60 KUI (1,2 mg), 120 KUI (2,4 mg) ó 240 KUI (4,8 mg)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Coagil VII® está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragia en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos dentro de los siguientes grupos:

- En pacientes con hemofilia congénita o inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 Unidades Bethesda (BU).
- En pacientes con hemofilia congénita en los que se prevé una alta respuesta anamnésica a la administración de factor VIII o factor IX.
- En pacientes con hemofilia adquirida.
- En pacientes con deficiencia congénita de factor VII.

En pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb -IIIa y/o HLA, y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes o proteínas de ratón, hámster o bovinas

El interesado presenta a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora respuesta al auto No. 2013006467, emitido mediante el concepto del Acta No. 23 de 2013, numeral 3.1.3.11., en el sentido de indicar que dicha respuesta fue presentada mediante radicado 13056557.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 42 segunda Parte, numeral 3.1.3.1.**

### 3.1.3.2. STPASE®

Expediente : 20058208  
Radicado : 2013007476  
Fecha : 03/09/2013  
Interesado : Advance Scientific de Colombia Ltda.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada frasco vial contiene estreptoquinasa 1.500.000 UI, y 750.0000 U.I

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia trombolítica en Infarto agudo del miocardio, Embolismo Pulmonar, Trombosis venosa profunda, Trombosis Arterial y Embolismo, Oclusión de la cánula arteriovenosa.

Contraindicaciones: Debido a la terapia trombolítica se incrementa el riesgo de sangrado, la estreptoquinasa está contraindicada en las siguientes condiciones: Sangrado interno activo; reciente (dentro de 2 meses), accidente cerebrovascular, cirugía intracraneal o intraespinal; neoplasma intracraneal hipertensión incontrolable severa; desordenes de coagulación incontrolables.

Fiebre: Aunque la estreptoquinasa es no pirogénica en las pruebas animales estándares, aproximadamente el 33% de los pacientes tratados con estreptoquinasa han mostrado un incremento en la temperatura corporal > 0.83 °C. El tratamiento sintomático es usualmente suficiente para aliviar el malestar

Precauciones: La estreptoquinasa debe ser usada en hospitales donde estén disponibles técnicas recomendadas de monitoreo y diagnóstico.

Raras veces ha sido reportado Edema no cardiogénico pulmonar en pacientes tratados con estreptoquinasa. El riesgo de aparición es mayor en pacientes que tienen grandes infartos de miocardio y están sometidos a terapia trombolítica por ruta intracoronaria.

Administración repetida: Debido al incremento de la probabilidad de resistencia por anticuerpos anti-estreptoquinasa, la estreptoquinasa puede no ser efectiva si se administra entre 5 y 6 meses antes de la primera administración o infección estreptococcica (ej. Faringitis streptococcica, fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda secundaria a infección streptococcica).

Advertencias:

Embarazo: La experiencia en mujeres embarazadas no ha mostrado que la estreptoquinasa incremente el riesgo de anomalías fetales. Si este medicamento es usado durante el embarazo la posibilidad de daño fetal es remota. Pero esto no excluye la posibilidad de daño, aunque la estreptoquinasa

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

debe ser usada durante el embarazo únicamente si hay una necesidad claramente establecida.

Niños: La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

Lactancia: No es conocido si la estreptoquinasa es excretada in la leche materna o si tiene efectos perjudiciales en el recién nacido.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos, por bomba de infusión volumétrica 1.500.000 U.I en 60 minutos.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Debe tenerse en cuenta el potencial efecto hipotensor cuando la terapia con estreptoquinasa es combinada con agentes antihipertensivos tales como beta bloqueadores o gliceril trinitrato.

Existe un riesgo de hemorragia en: Pacientes que han recibido previamente heparina o derivados cumarínicos.

El efecto de la heparina puede ser rápidamente neutralizado por la administración de protamina sulfato. En caso de un tratamiento anterior con derivados cumarínicos, el valor Quick debe ser mayor a 50% antes de comenzar la lisis.

Pacientes que reciben tratamiento simultáneo con inhibidores de agregación plaquetaria. Ej, ASA, fenilbutazona, dipiridamole y medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales (AINES).

Pacientes que reciben tratamiento simultáneo o previo con dextranos.

Efectos Adversos: Sangrado.

Condición de 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. 17 de 2013, numeral 3.1.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación la evaluación farmacológica para el producto de la referencia en las concentraciones de 1.500.000 UI, y 750.0000 U.I.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2013, numeral 3.1.3.3., 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 frasco vial contiene estreptoquinasa 1.500.000 U.I. y 750.0000 U.I.

**Forma farmacéutica:** Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

**Indicaciones:** Terapia trombolítica en Infarto agudo del miocardio, Embolismo Pulmonar, coadyuvante en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, trombosis arterial y embolismo, oclusión de la cánula arteriovenosa.

**Contraindicaciones:** Debido a la terapia trombolítica se incrementa el riesgo de sangrado, la estreptoquinasa está contraindicada en las siguientes condiciones:

Sangrado interno activo; reciente (dentro de 2 meses), accidente cerebrovascular, cirugía intracraneal o intraespinal; neoplasma intracraneal hipertensión incontrolable severa; desórdenes de coagulación incontrolables.

**Fiebre:** Aunque la estreptoquinasa es no pirogénica en las pruebas animales estándares, aproximadamente el 33% de los pacientes tratados con estreptoquinasa han mostrado un incremento en la temperatura corporal > 0.83 °C. El tratamiento sintomático es usualmente suficiente para aliviar el malestar

**Precauciones:** La estreptoquinasa debe ser usada en hospitales donde estén disponibles técnicas recomendadas de monitoreo y diagnóstico.

Raras veces ha sido reportado Edema no cardiogénico pulmonar en pacientes tratados con estreptoquinasa. El riesgo de aparición es mayor en pacientes que tienen grandes infartos de miocardio y están sometidos a terapia trombolítica por ruta intracoronaria.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Administración repetida:** Debido al incremento de la probabilidad de resistencia por anticuerpos anti-estreptoquinasa, la estreptoquinasa puede no ser efectiva si se administra entre 5 y 6 meses antes de la primera administración o infección estreptococcica (ej. Faringitis streptococcica, fiebre reumática aguda o glomerulonefritis aguda secundaria a infección streptococcica).

**Advertencias:**

**Embarazo:** La experiencia en mujeres embarazadas no ha mostrado que la estreptoquinasa incremente el riesgo de anomalías fetales. Si este medicamento es usado durante el embarazo la posibilidad de daño fetal es remota. Pero esto no excluye la posibilidad de daño, aunque la estreptoquinasa debe ser usada durante el embarazo únicamente si hay una necesidad claramente establecida.

**Niños:** La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida.

**Lactancia:** No es conocido si la estreptoquinasa es excretada en la leche materna o si tiene efectos perjudiciales en el recién nacido.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos, por bomba de infusión volumétrica 1.500.000 U.I en 60 minutos.

**Vía de Administración:** Intravenosa.

**Interacciones:** Debe tenerse en cuenta el potencial efecto hipotensor cuando la terapia con estreptoquinasa es combinada con agentes antihipertensivos tales como beta bloqueadores o gliceril trinitrato.

**Existe un riesgo de hemorragia en:** Pacientes que han recibido previamente heparina o derivados cumarínicos.

**El efecto de la heparina puede ser rápidamente neutralizado por la administración de protamina sulfato.** En caso de un tratamiento anterior con derivados cumarínicos, el valor Quick debe ser mayor a 50% antes de comenzar la lisis.

**Pacientes que reciben tratamiento simultáneo con inhibidores de agregación plaquetaria.** Ej, ASA, fenilbutazona, dipyridamole y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Pacientes que reciben tratamiento simultáneo o previo con dextranos.**

**Efectos Adversos: Sangrado.**

**Condición de Venta: Con fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 17.3.2.0.N10**

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

### **3.1.3.3. DELK FERON**

Expediente : 20061003

Radicado : 13079145

Fecha : 2013/04/15

Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Fabricante : Beijing Kawin Technology Share-Holding Co., Ltd.

Composición: Cada jeringa pre llenada o vial contienen interferon  $\alpha$  2b humano recombinante 3.000.000 UI / mL.

Forma farmacéutica: Solución.

Indicaciones: Delk-feron se indica para tratar las siguientes enfermedades: Hepatitis B crónica, Hepatitis C, Hepatitis Delta, Leucemia, Sarcoma de Kaposi, Leucemia de células pilosas, Linfoma no Hodking, Melanoma maligno, Linfoma de las células T.

Contraindicaciones: Delk-feron esta contraindicado para pacientes con historia de hipersensibilidad al interferon-2b, y alguno de sus componentes de la preparación. Los pacientes con cardiopatías severas, disfunción renal, epilepsia, disfunción del sistema nervioso central (SNC) y otras enfermedades serias no deben usar Delk-feron.

Precauciones: Delkferon es un líquido incoloro, y una inyección con turbidez no puede ser utilizada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si no se utiliza, los residuos no pueden ser almacenados para su uso posterior, porque su actividad disminuye y la inyección puede estar contaminada.

Si se destruye la jeringa precargada o la inyección se vence, no se deben utilizar.

#### Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. La terapia con Delk-feron debe ser usada cuidadosamente durante el periodo de embarazo sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales para el feto.

#### Uso Pediátrico

No existen estudios adecuados y controlados en pediatría. La terapia con Delk-feron debe ser usada cuidadosamente sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

#### Adultos Mayores

Los pacientes mayores con cardiopatías o cáncer, deben hacerse un electrocardiograma antes de la administración y durante el tratamiento en curso, el médico puede ajustar la dosis o suspender la administración.

Advertencias: N.A.

#### Dosificación y Grupo Etario:

- Hepatitis B viral crónica: 3-6 MIU una vez al día administrada por vía subcutánea o intramuscular, continuamente por 4 semanas. Luego 3 veces a la semana por más de 16 semanas. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Hepatitis C viral crónica: 3-6 MIU una vez al día, administrada por vía subcutánea o intramuscular, continuamente por 4 semanas. Luego 3 veces por una semana por más de 16 semanas. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Leucemia de células pilosas: 2-8 MIU/m<sup>2</sup> administrado una vez al día, continuamente por no menos de 3 meses. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento. La

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

respuesta se logra usualmente luego de 1-2 meses de tratamiento. La paliación a largo plazo se puede obtener mediante tratamiento intermitente de Delk-feron.

- Leucemia mielógena crónica: 3-5 MIU/m<sup>2</sup> una vez al día administrada por vía intramuscular; también se puede administrar simultáneamente con medicamentos de quimioterapia como hidoxicarbamida o Ara-C. Todos los pacientes con respuestas hematológicas completas deben continuar la inyección día por medio. Los cambios citogénicos se pueden lograr en 9-10 meses. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Mieloma múltiple: 3-5 MIU/m<sup>2</sup> administrados por vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia tipo VMCP. El médico puede ajustar la dosis o combinarla con otros medicamentos de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Melanoma Maligno: 6 MIU administrado vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia.
- Linfoma: 3-5 MIU/m<sup>2</sup> administrados por vía intramuscular tres veces a la semana, simultáneamente con quimioterapia tipo CHVP. El médico puede gradualmente aumentar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento hasta cuando alcance la dosis máxima por 8-12 semanas. El tratamiento se debe mantener por 12 meses a menos que la enfermedad progrese rápidamente u ocurra intolerancia severa. El médico puede ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente al medicamento.
- Sarcoma de Kaposi relacionado con sida: 50 MIU/m<sup>2</sup>, en infusión diaria, continuamente por 5 días. El tiempo de la infusión no debe ser menor a 30 minutos. La siguiente dosis se inicia después de al menos 9 días.

Vía de Administración: Delkferon se administra como inyección por vía intramuscular, subcutánea o intratumoral.

Interacciones: Interferon puede alterar la actividad de algunas enzimas, especialmente reduciendo la actividad de la enzima P450 del citocromo, afectando el metabolismo de algunas medicinas incluyendo cimetidina, warfarina, aminofilina, diazepam, propranolol, etc.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cuando el Delk-feron se combina con otras medicinas que producen efectos sobre el SNC, las medicinas interactuarán entre sí.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más comunes son fiebre, o fiebre con síntomas de gripe, como escalofríos, fatiga, dolor de cabeza y mialgia. Estos efectos se aliviarán o serán reversibles tomando analgésicos antipiréticos. Usualmente aparecen en la primera semana y desaparecen 48 horas después de la inyección. Las anomalías comunes de exámenes hematológicos incluyen reducción del recuento de leucocitos y plaquetas y aumento de ALT. Otras reacciones adversas reportadas son: anorexia, diarrea, náuseas, hipertensión, hipotensión, vómito, artralgia, deterioro de la conciencia, confusión, mareo, ataxia, parestesia, ansiedad, depresión, nerviosismo, somnolencia, prurito, alopecia transitoria, exantema y ardor.

Condición de Venta: Con Prescripción 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. 35 de 2013, numeral 3.1.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que no se allegó la caracterización biológica, química y fisicoquímica del producto.

#### **3.1.3.4. JETREA® 0.5 mg /0.2 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20061293  
Radicado : 13073088/2013106233/2013042767/ 13092661  
Fecha : 02/09/2013 y 31/10/2013  
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A.  
Fabricante : Patheon Uk Limited.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada vial contiene 0.5 mg de ocriplasmina.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable.

Indicaciones: Está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo a cualquiera de sus componentes, infecciones oculares o periculares o sospecha de ellas.

Otras advertencias y precauciones:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Jetrea cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente. No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de Jetrea en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

No se dispone de datos clínicos del uso concomitante de ocriplasmina con inhibidores del VEGF.

No se han realizado estudios con Jetrea en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino. Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

El efecto de ocriplasmina (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados.

Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

#### Embarazo:

No hay datos relativos al uso de Jetrea en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a Jetrea sea muy baja. Jetrea no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

#### Lactancia:

Se desconoce si Jetrea se excreta en la leche materna. Jetrea no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

#### Fertilidad:

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer Jetrea en la fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La inyección intravítrea de Jetrea puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

#### Sobredosis:

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de Jetrea. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental de 0,250 mg de ocriplasma (el doble de la dosis recomendada). El paciente sufrió una disminución en la BCVA de 21 letras ETDRS con respecto al momento inicial, que al final del estudio volvió a niveles de un máximo de 9 letras de diferencia con respecto al momento inicial. Asimismo, el paciente experimentó hiperemia conjuntival, inflamación ocular y miosis, todas ellas de intensidad leve, que se resolvieron con el empleo de colirio con corticosteroides.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento intensivo. En caso de presentarse una reacción adversa, ésta debe tratarse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en congelador ( $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ). Si el producto se ve expuesto a temperaturas superiores durante el período de conservación, debe desecharse el vial.

Después de la dilución:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

Advertencias: Monitoreo Post-Inyección:

Jetrea se administra por inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado con inflamación o infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de presión intraocular (PIO).

Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas. Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación/infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de Jetrea se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección. Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

Dosificación y Grupo Etario: Jetrea debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo calificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, examen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

#### Posología:

La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetreatm en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo. Para consultar las instrucciones de seguimiento posterior a la inyección, ver el inserto.

#### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos con Jetrea en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Pacientes de edad avanzada:

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

##### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Jetrea para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) en la población pediátrica, incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. No se dispone de datos.

##### Etnia:

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma de administración:

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

Vía de Administración: Inyección Intravítrea.

Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacciones. Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea.

La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

No se prevén interacciones sistémicas

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) diluyente estéril, sin conservantes y sin tamponar.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad:

Se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de Jetrea, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo, dolor ocular y fotopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas.

La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con Jetrea y del 2,4% en pacientes control.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en estudios clínicos con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con Jetrea.

Esta lista de reacciones se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando 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 ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor importancia clínica.

Trastornos Oculares      Muy frecuentes:

Células flotantes en el vítreo, dolor ocular, hemorragia conjuntival

Frecuentes:

Agudeza visual disminuida, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, presión intraocular aumentada, agujero macular, degeneración macular,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

degeneración retiniana, edema macular, edema retiniano, epitelio patía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia.

Poco frecuentes:

Ceguera transitoria, subluxación del cristalino, escotoma, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Agudeza visual disminuida

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con Jetrea y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) = 2 líneas (= 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.

Cromatopsia:

Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó Jetrea. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.

Retinograma anormal:

En pacientes a los que se les inyectó Jetreatm se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios electrorretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas A y B; en la mayoría de casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

6 meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual.

#### Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento):

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado Jetrea, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de Jetreatm y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de Jetreatm y del 0,5% en el grupo placebo.

#### Agujero macular:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, Jetrea ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

#### Adherencias vítreas:

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó jetreatm frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

#### Subluxación/facodonesis del cristalino:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con Jetrea. En un estudio pediátrico de evaluación de Jetrea como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de Jetrea. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta.

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual. Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.3.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica.
- Inserto allegado con el número de la referencia.

Mediante radicado número 13092661 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de solicitar la inclusión del producto en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.3.8., 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 0.5 mg de ocriplasma.

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución inyectable.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Indicaciones:** Está indicado en adultos para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al ingrediente activo a cualquiera de sus componentes, infecciones oculares o perioculares o sospecha de ellas.

**Otras advertencias y precauciones:**

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Jetrea® cuando se administra en ambos ojos simultáneamente. Por tanto, no se recomienda la administración en ambos ojos simultáneamente. No se ha estudiado adecuadamente la administración repetida de Jetrea® en el mismo ojo, de modo que no se aconseja llevarla a cabo.

No se dispone de datos clínicos del uso concomitante de ocriplasma con inhibidores del VEGF.

No se han realizado estudios con Jetrea® en pacientes que presenten agujeros maculares de gran diámetro (> 400 micrones), miopía elevada (corrección esférica > 8 dioptrías o longitud axial > 28 mm), afaquia, antecedentes de desprendimiento de retina regmatógeno, inestabilidad de la zónula del cristalino, cirugía ocular o inyección intraocular recientes (incluido el tratamiento con láser), retinopatía diabética proliferativa, retinopatías isquémicas, oclusiones de la vena retiniana, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y hemorragia vítrea. El tratamiento no está recomendado para este tipo de pacientes.

No se puede descartar el potencial de subluxación o facodonesis del cristalino.

Se dispone de escasa experiencia en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa o que tengan antecedentes de uveítis (incluida la inflamación grave activa) o traumatismo ocular significativo, por lo que se debe actuar con precaución a la hora de tratar a estos pacientes.

El efecto de ocriplasma (especialmente en la inducción de resolución de adherencia vitreomacular o en causar desprendimiento del vítreo posterior [DVP] total) se reduce en sujetos con membrana epirretiniana (MER) o un diámetro de AVM > 1.500 micrones.

Debido a un incremento potencial de las fuerzas de tracción, existe un riesgo de aparición de agujeros maculares nuevos o agrandados.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Existe el riesgo de una pérdida significativa, aunque transitoria, de la agudeza visual durante la primera semana tras la inyección. Los pacientes se deben controlar adecuadamente.

**Embarazo:**

No hay datos relativos al uso de Jetrea® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción. Se espera que, tras la inyección intravítrea, la exposición sistémica a Jetrea sea muy baja. Jetrea® no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

**Lactancia:**

Se desconoce si Jetrea® se excreta en la leche materna. Jetrea® no debe utilizarse durante la lactancia, a no ser que el beneficio clínico supere los posibles riesgos.

**Fertilidad:**

No hay datos relativos al efecto que pueda ejercer Jetrea en la fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

La inyección intravítrea de Jetrea® puede ir seguida de alteraciones visuales transitorias. En estos casos, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto dichas alteraciones visuales.

**Sobredosis:**

Se dispone de escasa información clínica relativa a los efectos causados por una sobredosis de Jetrea®. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental de 0,250 mg de ocriplasma (el doble de la dosis recomendada). El paciente sufrió una disminución en la BCVA de 21 letras ETDRS con respecto al momento inicial, que al final del estudio volvió a niveles de un máximo de 9 letras de diferencia con respecto al momento inicial. Asimismo, el paciente experimentó hiperemia conjuntival, inflamación ocular y miosis, todas ellas de intensidad leve, que se resolvieron con el empleo de colirio con corticosteroides.

En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento intensivo. En caso de presentarse una reacción adversa, ésta debe tratarse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Precauciones especiales de conservación:**

Conservar en congelador (-20°C ± 5°C). Si el producto se ve expuesto a temperaturas superiores durante el período de conservación, debe desecharse el vial.

**Después de la dilución:**

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. El vial y toda parte de la solución diluida que haya quedado sin utilizar deben desecharse tras un único uso.

**Advertencias: Monitoreo Post-Inyección:**

Jetrea® se administra por inyección intravítrea. Las inyecciones intravítreas se han asociado con inflamación o infección intraocular, hemorragia intraocular y aumento de presión intraocular (PIO).

Deben emplearse siempre técnicas de inyección apropiadas y en condiciones asépticas. Posteriormente a la inyección intravítrea, debe realizarse un seguimiento de los pacientes con el fin de detectar cualquier efecto adverso tales como (pero no limitados a) inflamación/infección intraocular y elevación de la PIO. Dentro de 60 minutos después de la inyección de Jetrea® se han observado aumentos transitorios de la PIO con resultado de ceguera temporal y falta de riego del nervio óptico. Los controles para detectar elevaciones de la PIO pueden consistir en comprobar el riego sanguíneo de la cabeza del nervio óptico inmediatamente después de la inyección, junto con la realización de una tonometría dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Puede evaluarse la presencia de inflamación/infección intraocular llevando a cabo una biomicroscopía entre 2 y 7 días después de la inyección. Debe instruirse al paciente que notifique inmediatamente si experimenta síntomas que sugieran la existencia de inflamación/infección intraocular, o cualquier otro síntoma visual u ocular. Si ocurre alguno de los acontecimientos mencionados anteriormente, se debe tratar al paciente siguiendo la práctica médica habitual.

**Dosificación y Grupo Etario:** Jetrea® debe ser preparado y administrado por un oftalmólogo calificado que tenga experiencia en inyecciones intravítreas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El diagnóstico de tracción vitreomacular (TVM) debe realizarse considerando un cuadro clínico completo incluyendo historial del paciente, exámen clínico e investigación utilizando pruebas de diagnóstico actualmente reconocidas, tal como tomografía de coherencia óptica (TCO).

#### **Posología:**

La dosis recomendada es de 0,125 mg (0,1 ml de solución diluida) administrada una sola vez, como dosis única, mediante inyección intravítrea en el ojo afectado. Cada vial debe usarse solo en una ocasión y para el tratamiento de un único ojo. No se recomienda el tratamiento con Jetrea® en el otro ojo simultáneamente o dentro de los 7 días siguientes a la inyección inicial con el fin de controlar la evolución tras la inyección, incluido el potencial de disminución de la visión en el ojo inyectado. No se recomienda la administración repetida en el mismo ojo. Para consultar las instrucciones de seguimiento posterior a la inyección, ver el inserto.

#### **Poblaciones especiales:**

##### **Insuficiencia renal:**

No se han realizado estudios específicos con Jetrea® en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia renal.

##### **Insuficiencia hepática:**

No se han realizado estudios específicos con Jetrea® en pacientes con insuficiencia hepática. No se prevé la necesidad de ajustar la dosis ni de tener en cuenta otras consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática.

##### **Pacientes de edad avanzada:**

Se han realizado estudios clínicos en población de edad avanzada. En estos pacientes, no resulta necesario ajustar la dosis.

##### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Jetrea® para el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM) en la población pediátrica, incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones. No se dispone de datos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Etnia:**

La experiencia es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

**Forma de administración:**

Vial de un solo uso únicamente para vía intravítrea.

En el preoperatorio pueden administrarse colirios antibióticos según criterio del oftalmólogo.

**Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:**

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas controladas, que incluyen la desinfección quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un espéculo palpebral (o equivalente) estéril y la disponibilidad (en caso de ser necesario) de una paracentesis estéril. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una cantidad adecuada de anestesia y de antimicrobiano tópico de amplio espectro de acuerdo con la práctica médica habitual.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto.

La aguja de inyección debe insertarse a 3,5 - 4,0 mm posteriormente al limbo y dirigirse hacia el centro de la cavidad vítrea evitando el meridiano horizontal. El volumen de inyección de 0,1 ml se libera entonces en la parte media del vítreo.

**Vía de Administración: Inyección Intravítrea.**

**Interacciones:** No se han realizado estudios específicos de interacciones. Ocriplasma es una enzima proteolítica con actividad tipo serina-proteasa que podría estar presente en el ojo durante varios días tras la inyección intravítrea.

La administración de otro medicamento en el mismo ojo, en un intervalo de tiempo corto, puede afectar la actividad de ambos medicamentos y por ello esta práctica no está recomendada.

**No se prevén interacciones sistémicas**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) diluyente estéril, sin conservantes y sin tamponar.

#### **Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad:**

Se ha tratado a más de 800 pacientes con una inyección intravítrea de Jetrea, de los cuales más de 570 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 0,125 mg.

Todas las reacciones adversas fueron oculares. Las notificadas con mayor frecuencia, fueron la presencia de células flotantes en el vítreo, dolor ocular y fotopsia, así como hemorragia conjuntival derivada del procedimiento de inyección. La mayoría de las reacciones adversas se presentaron en la primera semana posterior a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron no graves, de intensidad leve y se resolvieron en un período de entre 2 y 3 semanas.

La incidencia de reacciones adversas graves que se observaron en todos los estudios clínicos fue del 2,2% en pacientes tratados con Jetrea y del 2,4% en pacientes control.

#### **Tabla de reacciones adversas**

En la tabla que figura a continuación se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en estudios clínicos con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con Jetrea®.

Esta lista de reacciones se presenta de acuerdo a lo estipulado en el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA y a su frecuencia, empleando 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 ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se disponen de mayor a menor importancia clínica.

**Trastornos Oculares      Muy frecuentes:**  
**Células flotantes en el vítreo, dolor ocular, hemorragia conjuntival**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Frecuentes:**

**Agudeza visual disminuida, alteración visual, visión borrosa, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo, desgarro retiniano, desprendimiento de retina, presión intraocular aumentada, agujero macular, degeneración macular, degeneración retiniana, edema macular, edema retiniano, epitelopatía pigmentaria de la retina, metamorfopsia, adherencias vítreas, edema conjuntival, edema palpebral, vitritis, células en la cámara anterior, brote (flare) de cámara anterior, iritis, fotopsia, hiperemia de la conjuntiva, hiperemia ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, retinograma anormal, irritación ocular, ojo seco, sensación de cuerpo extraño en los ojos, prurito en el ojo, molestia ocular, fotofobia, cromatopsia.**

**Poco frecuentes:**

**Ceguera transitoria, subluxación del cristalino, escotoma, defecto del campo visual, diplopía, hifema, miosis, pupilas desiguales, abrasión corneal, inflamación de cámara anterior, inflamación ocular, irritación conjuntival.**

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:**

**Agudeza visual disminuida**

**En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, el 7,7% de pacientes con Jetrea y el 1,6% de los pacientes con placebo sufrieron una disminución transitoria aguda en la agudeza visual mejor corregida (BCVA) = 2 líneas (= 10 letras ETDRS) durante la primera semana tras la inyección sin explicación alternativa para el cambio. Las disminuciones de la agudeza visual fueron generalmente reversibles dentro de 2 semanas sin necesidad de intervención.**

**Cromatopsia:**

**Se ha notificado discromatopsia (descrita generalmente como visión amarillenta) como una reacción adversa frecuente en pacientes a los que se les inyectó Jetrea. La mayoría de efectos fueron no graves, leves y generalmente se resolvieron espontáneamente. El tiempo medio de resolución fue de 3 meses.**

**Retinograma anormal:**

**En pacientes a los que se les inyectó Jetreatm se ha notificado como una reacción adversa frecuente la existencia de cambios**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

electrorretinográficos (ERG) consistentes en una disminución de la amplitud de las ondas A y B; en la mayoría de casos también se notificó discromatopsia. En aproximadamente la mitad de los casos, los cambios ERG se habían resuelto en el momento de realizar la última consulta de seguimiento. El tiempo medio de resolución fue de seis (6) meses. Estos cambios en el ERG no fueron predictivos de la aparición de resultados negativos en lo referido a la agudeza visual.

#### **Roturas retinianas (desgarros y desprendimiento):**

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron roturas retinianas (desgarros y desprendimiento) en el 1,9% de los pacientes a los que se les había inyectado Jetrea, frente a un 4,3% de los que se les había inyectado placebo. La mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar durante la vitrectomía o después de ella en ambos grupos. La incidencia de desprendimiento de retina antes de la vitrectomía fue del 0,4% en el grupo de Jetreatm y en ningún paciente del grupo placebo, mientras que la incidencia de desgarros retinianos (sin desprendimiento) que se produjeron antes de la vitrectomía fue del 0,2% en el grupo de Jetrea® y del 0,5% en el grupo placebo.

#### **Agujero macular:**

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de reaparición o empeoramiento de agujero macular en el 6,7% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó Jetrea®, frente a un 9,6% de los pacientes a los que se les había administrado una inyección de placebo. Aunque en los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, Jetrea® ha mostrado ser útil en la inducción de cierre de los agujeros maculares asociados con la tracción vitreomacular, en algunos casos se ha observado un incremento de tracción con posterior progresión o desarrollo de un nuevo agujero macular. El desarrollo de estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

#### **Adherencias vítreas:**

En los estudios pivotaes de fase III controlados con placebo, se notificaron casos de empeoramiento de adherencia o tracción vitreomacular, en el 1,5% de la totalidad de los pacientes a los que se les inyectó jetrea® frente a un 1,1% correspondiente a los individuos a los que se les había administrado una inyección de placebo. El desarrollo de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

estos acontecimientos forma parte de la progresión natural de la enfermedad; sin embargo, resulta plausible que en algunos casos la ocriplasma contribuyese a ellos debido a su mecanismo de acción.

#### **Subluxación/facodonesis del cristalino:**

Se notificó un caso de subluxación/facodonesis del cristalino en ensayos clínicos en adultos que parece hallarse posiblemente relacionado con el tratamiento con Jetrea®. En un estudio pediátrico de evaluación de Jetrea® como tratamiento coadyuvante a la vitrectomía, se notificó un caso de subluxación en un bebé prematuro al que se administró una única inyección intravítrea de 0,175 mg de Jetrea®. En 3 especies animales se observó subluxación del cristalino con concentraciones de ocriplasma superiores a la concentración clínica propuesta.

A causa de la actividad proteolítica de la ocriplasma y a tenor de los hallazgos preclínicos y clínicos, no puede descartarse una posible subluxación o facodonesis del cristalino. De tener lugar este acontecimiento, debe tratarse de acuerdo a la práctica clínica habitual. Por lo demás, en todas las situaciones antes mencionadas se recomienda realizar observaciones de manera sistemática.

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

**Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo el número 13073088 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.

Por último, la Sala aplaza la emisión del concepto de la solicitud para incluir el producto de la referencia en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, por cuanto requiere de mayor discusión por parte de los comisionados.

#### **3.1.3.5. OVIDREL® 250 µg/0.5 mL**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 19946639  
Radicado : 2013097815/2013100544  
Fecha : 30/08/2013-05/09/2013  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Merck Serono S.p.A

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.5 mL contiene 250 µg de coriogonadotropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular. Mujeres con anovulación y oligo-ovulación.

Contraindicaciones: Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.  
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Aumento del tamaño de los ovarios o quistes no debidos a enfermedad del ovario poliquístico.

Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida, carcinoma ovárico, uterino o mamario.

Embarazo extrauterino en los tres meses previos. Problemas tromboembólicos activos. No debe utilizarse cuando no puede obtenerse una respuesta eficaz, por ejemplo: fallo ovárico primario. Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo. Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo. Mujeres post-menopáusicas.

Precauciones y Advertencias: Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se dispone de experiencia clínica con Ovidrel® en el tratamiento de otras enfermedades (tales como la insuficiencia del cuerpo lúteo o los trastornos masculinos); por lo tanto, Ovidrel® no está indicado para estas enfermedades. Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de agrandamiento ovárico es un efecto esperado durante la estimulación ovárica controlada. Es más común de verlo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y usualmente se revierte sin tratamiento.

A diferencia del agrandamiento ovárico no complicado, el SHO es una condición que se puede manifestar en sí mismo con distintos niveles de severidad. Comprende marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales, y aumento de la permeabilidad vascular que puede resultar en acumulación de fluido peritoneal, pleural, y raramente, en las cavidades pericardiales.

Las manifestaciones leves de SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal, y agrandamiento de ovarios. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y marcado agrandamiento ovárico.

El SHO grave, incluye además síntomas como agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desbalance de electrolitos, ascitis, derrames pleurales, o distrés respiratorio agudo. Con muy poca frecuencia, el SHO grave, puede complicarse por torsión ovárica o eventos tromboembólicos, como embolismo pulmonar, ataque fulminante isquémico o infarto de miocardio.

Los factores de riesgo independientes para desarrollar SHO incluyen temprana edad, masa corporal magra, síndrome de ovario poliquístico, altas dosis de gonadotropinas exógenas, niveles absolutos de estradiol altos o en rápido aumento y episodios previos de SHO, gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran cantidad de oocitos recuperados en ciclos de TRA.

El riesgo de hiperestimulación ovárica puede ser minimizado adhiriéndose a la dosis y regimen de administración recomendados para Ovidrel®. Para la detección temprana de los factores de riesgo se recomienda tanto el monitoreo de los ciclos de estimulación mediante ecografías como la determinación de los niveles de estradiol.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Existe evidencia que sugiere que la hCG juega un rol central en la activación del SHO y que el síndrome puede ser más grave y más prolongado si ocurre un embarazo. Por lo tanto, si aparecen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG sea discontinuada y que se aconseje al paciente de abstenerse de realizar el coito o que para hacerlo utilice métodos anticonceptivos barrera durante al menos 4 días. Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo y partos múltiples es más elevada que en el caso de concepción natural. En la mayoría de los embarazos múltiples, se trata de mellizos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan a un aumento del riesgo de que se den resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. El riesgo de embarazos múltiples en técnicas de reproducción asistida, se relaciona con el número de embriones implantados.

El riesgo de SHO y de embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de Ovidrel® recomendados y controlando cuidadosamente el tratamiento. Abortos

La incidencia de pérdida de embarazos por abortos espontáneos en pacientes sometidas a estimulación del crecimiento folicular para inducir ovulación, o sometidas a TRA es mayor a la observada en el caso de concepción natural.

#### Embarazo ectópico

Como las mujeres infértiles sometidas a ART, y especialmente a FIV, tienen con frecuencia anomalías de las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos puede verse incrementada. Es importante obtener confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino. Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser algo mayor que después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los padres (p. ej., la edad materna, características del esperma) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples. Episodios tromboembólicos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso, con factores de riesgo generalmente reconocidos para padecer episodios tromboembólicos tales como los antecedentes personales o familiares, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de agravación o aparición de dichos episodios. En estas mujeres, deben sopesarse los beneficios de la administración de gonadotropina frente a sus riesgos. Sin embargo, hay que señalar que el propio embarazo, así como el SHO también llevan asociado un mayor riesgo de episodios tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio. Información adicional

Durante el tratamiento con Ovidrel® puede producirse una discreta estimulación tiroidea, cuya relevancia clínica se desconoce.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

**Dosificación y Grupo Etario:** El tratamiento con Ovidrel® debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

#### Posología

La dosis máxima es de 250 microgramos. Se debe utilizar la siguiente pauta de administración:

#### Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV):

Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de la última administración de un preparado de folitropina (FSH) o de hormona menopáusica humana (hMG), es decir, cuando se ha logrado una estimulación óptima del desarrollo folicular.

#### Mujeres con anovulación u oligovulación:

Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de lograr una estimulación óptima del desarrollo folicular. Se recomienda a la paciente que practique el coito el mismo día de la inyección de Ovidrel®, así como al día siguiente.

#### Poblaciones especiales

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Insuficiencia renal o hepática

No se han establecido todavía la seguridad, eficacia ni farmacocinética de Ovidrel® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Vía de Administración: Para uso por vía subcutánea. La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional. Ovidrel® es para un solo uso

Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacción con Ovidrel® y otros medicamentos; no obstante, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante el tratamiento con hCG.

Tras su administración, Ovidrel® puede interferir durante un periodo de hasta 10 días con la determinación inmunológica de hCG en suero u orina, lo que puede dar lugar a un falso positivo en el resultado de la prueba de embarazo.

La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

Efectos Adversos: Ovidrel® se utiliza para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización en técnicas de reproducción asistida (TRA), y para lograr la ovulación en técnicas de inducción de la ovulación (IO), luego del uso de medicamentos para estimular el crecimiento folicular. En este contexto, es difícil atribuir efectos indeseados a cualquiera de los productos utilizados.

La evaluación basada en la mejor evidencia disponible indica que pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Ovidrel®:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Trastornos generales y condiciones de administración: Reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, tumefacción y/o irritación en el sitio de inyección).

Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ )

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea.

Trastornos gastro-intestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, malestar, náuseas, vómitos.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado

Poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos gastro-intestinales: Diarrea.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave, dolor en las mamas.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Reacciones leves de la piel que se manifiestan como rash cutáneo.

En casos raros el SHO grave se puede complicar con síndrome de distrés respiratorio agudo, torsión ovárica y tromboembolia.

Muy raros (< 1/10,000)

Trastornos del sistema inmunológico: Leves a graves reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y shock.

Trastornos vasculares

Muy raros (1/10000): tromboembolismo, usualmente asociado con SHO graves. Se ha descrito embarazo ectópico, torsión ovárica y otras complicaciones en pacientes tras la administración de hCG. Éstas se consideran efectos concomitantes relacionados con las técnicas de reproducción asistida.

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 renovación del Registro Sanitario.
- Inserto.
- Vía de administración.
- Presentación comercial.
- Armonización de indicaciones y contraindicaciones de acuerdo al inserto aprobado mediante Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.8.2.

**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, dado que de la documentación presentada se demuestra que no hay cambios en la características del producto.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo números 2013097815/2013100544 para el producto de la referencia, y aclara que las indicaciones y contraindicaciones para el producto corresponden a las aprobadas en el inserto recomendado en el Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.8.2.

**Indicaciones: Ovidrel® está indicado en el tratamiento de:**

- **Mujeres adultas sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in Vitro (FIV): Ovidrel® se administra para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular.**
- **Mujeres adultas con anovulación u oligovulación: Ovidrel® se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.**

**Contraindicaciones: Ovidrel® esta contraindicado por razones de seguridad en caso de:**

- **Hipersensibilidad a la coriogonadotropina alfa o a alguno de los excipientes de Ovidrel®**
- **Tumores de hipotálamo o de la hipófisis**
- **Aumento del tamaño de los ovarios o quistes de etiología desconocida.**
- **Carcinoma ovárico, uterino o mamario**
- **Embarazo extrauterino en los 3 meses anteriores**
- **Trastornos tromboembólicos, activos.**

**Se recomienda que Ovidrel® no sea utilizado en condiciones donde no se espera una respuesta eficaz, por ejemplo:**

- **Insuficiencia ovárica primaria**
- **Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo**
- **Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo**
- **Mujeres posmenopáusicas**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.1.3.6. HERCEPTIN®

Expediente : 20067211  
Radicado : 2013107155  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Productos Roche S.A.  
Fabricante : F. Hoffmann La Roche Ltd

Composición: Cada vial de 15 mL contiene trastuzumab 150 mg

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- Carcinoma de mama:

**Carcinoma de mama metastásico (CMM)**

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

**Carcinoma de mama precoz (CMP)**

Herceptin está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Carcinoma gástrico avanzado:

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Herceptin está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tras la administración de la formulación I.V. de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

La premedicación puede contribuir a reducir las RRI.

RRI graves descritas tras la administración I.V. de Herceptin han sido: Disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

#### Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales: Los pacientes tratados con Herceptin pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Herceptin. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Herceptin. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Herceptin.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Herceptin debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Carcinoma de mama metastásico (CMM):

Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

Carcinoma de mama precoz (CMP):

En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Herceptin o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Herceptin y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Herceptin después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Herceptin y un índice de masa corporal (IMC) alto.

**Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:**

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Herceptin y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía.

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

**Alcohol bencílico:**

El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

**Dosificación y Grupo Etario:** Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin, es obligatorio realizar una prueba de HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe administrarlo un profesional sanitario calificado.

Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarse de que el medicamento que va a administrarse es el prescrito para el paciente.

La información disponible acerca del cambio de pacientes de la formulación I.V. a la S.C. es escasa. Debe observarse el intervalo de administración de una vez cada tres semanas. No se han realizado estudios del cambio de pacientes de la formulación S.C. a la I.V.

La formulación I.V. de Herceptin no está destinada a la administración S.C. Herceptin debe administrarse en infusión I.V.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Herceptin no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta semanal:

Dosis inicial: La dosis inicial (de carga) recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg, en infusión I.V. de 90 minutos.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, los pacientes con CMM o carcinoma gástrico avanzado (CGA) recibieron Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, lo que ocurra primero. No se recomienda extender el tratamiento de EBC más de un año.

Dosis omitidas

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante una semana o menos, a continuación debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Reducción de las dosis

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin durante periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

#### Pautas posológicas especiales

##### Ancianos

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

##### Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en niños y adolescentes.

#### Vía de Administración: Infusión intravenosa

Interacciones: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con Herceptin en el ser humano. En los estudios clínicos no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante

Efectos Adversos: La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en estudios clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Por órganos y	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos oculares	Somnolencia	Frecuente
	Lagrimo	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	+Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	+ <sup>1</sup> Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
	<sup>1</sup> Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Sensación de sofoco	Muy frecuente
	+ <sup>1</sup> Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	+Derrame pleural	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Onicoclasia	Frecuente
	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor en las extremidades	Frecuente
	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

\*Estas reacciones adversas (RA) se produjeron con una diferencia mínima del 2% con el grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. \*\* Dolor en la zona de inyección como RA se produjo en el grupo de administración S.C. del estudio BO22227. Las RA se han categorizado por órganos y sistemas y se presentan en una tabla única de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

+ Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

#### Inmunogenicidad:

En 1 de 903 pacientes con CMM se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab (ADA) sin que hubiera reacciones alérgicas.

En el tratamiento neoadyuvante, la tasa de ADA posbasal –con independencia del valor basal de ADA– fue del 3,4% en el grupo de administración I.V. La

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

farmacocinética, la eficacia [determinada por la respuesta patológica completa (RPC)] y la seguridad del trastuzumab I.V. no parecían negativamente afectadas por los ADA.

#### Reacciones relacionadas con la infusión / Hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI/reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria.

La tasa de RRI de todos los grados variaba entre los estudios en función de la indicación, de si el trastuzumab se administraba concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMP, la tasa de RRI fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante (BO22227), la incidencia de RRI osciló entre el 36% en el grupo de administración I.V. Las reacciones de grado 3 o superior fueron del 2% en los grupos de administración I.V. No hubo ninguna RRI de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

#### Disfunción cardíaca

En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección.

- Carcinoma de mama metastásico

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12% en el subgrupo de Herceptin + paclitaxel, frente al 1-4 % en el subgrupo tratado con paclitaxel

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

solo. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), significativamente superior a la notificada en el subgrupo de solo antraciclina/ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2.2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la IC.

- Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial con un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, la tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3.2% frente al 0.8% en los que recibieron AC→P. Después de 5 años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5.5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1.0%, el 2.3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4) a los 5 años era del 0.6%, el 1.9% y el 0.4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0.6% de los pacientes del grupo de un año después de una mediana de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3.6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda graves después de 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja en un 0.8% y un 9.8%, respectivamente.

Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV) después de 1 año de tratamiento con Herceptin (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con Herceptin) fue de 0.89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 6.35%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos FEVI  $\geq$  50% después del evento) fue evidente para 93.3% de los pacientes tratados con Herceptin. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 83.0% de los pacientes tratados con Herceptin. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos ocurrieron después de la finalización de Herceptin.

- Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante)

En los estudios clínicos, cuando Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres o cuatro ciclos de antraciclinas (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m<sup>2</sup> o de epirubicina de 360 mg/m<sup>2</sup>), la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1.7 % en el grupo de Herceptin.

#### Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255, la mediana de FEVI en el cribado fue del 64% (extremos: 48% y 90%) en el grupo de fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (extremos: 50% y 86%) en el grupo de Herceptin y fluoropirimidina/cisplatino (H+FP).

En la mayoría de los casos, la disminución de la FEVI observada en el estudio BO18255 fue asintomática, excepción hecha de un paciente del grupo de Herceptin cuyo descenso de la FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

En conjunto, no hubo diferencias significativas de disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

#### Toxicidad hematológica

- Carcinoma de mama

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en <1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado 4 según la OMS. La toxicidad hematológica de grado 3-4 según la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También creció la toxicidad hematológica en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22% según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se elevó en los pacientes tratados con Herceptin + docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0.4% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal frente al 0.6% en el grupo de observación.

- Carcinoma gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado >3 con un incidencia de al menos el 1%, por tipo de tratamiento, correspondieron al grupo sistémico de los trastornos de la sangre y del sistema linfático.

El porcentaje total de pacientes con un EA de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE v3.0 perteneciente a esta categoría fue del 38% en el grupo FP y el 40% en el grupo PF+H.

En conjunto, no hubo diferencias significativas de hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

Toxicidad hepática y renal:

- Carcinoma de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

Toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS se observó con menor frecuencia entre los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel que entre los que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

toxicidad renal de grado 3-4 según la OMS.

- Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 no se observaron diferencias significativas de toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (3% y 2%, respectivamente).

Trastornos hepatobiliares de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0): hiperbilirrubinemia fue el único EA notificado y su incidencia no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (1% y <1%, respectivamente).

Diarrea:

- Carcinoma de mama

El 27% de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica experimentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, sobre todo leve o moderada, en los pacientes tratados con Herceptin + paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron de diarrea durante el primer año de tratamiento.

- Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 sufrieron diarrea de algún grado 109 pacientes (37%) tratados con Herceptin frente a 80 (28%) del grupo comparativo. Según los criterios NCI-CTCAE v.3.0, el porcentaje de pacientes con diarrea de grado >3 fue del 4% en el grupo de FP frente al 9% en el grupo de FP+H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones, principalmente leves y de poca importancia clínica de las vías respiratorias altas o infecciones por catéter.

Experiencia tras la comercialización:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema	Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema	Coma
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos auditivos y	Sordera
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Neumonía
	Neumonitis
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
Hipoxia	
Edema laríngeo	
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
	Ictericia
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Dermatitis
	Urticaria
Aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Nueva concentración 150 mg para la administración I.V y su consecuente inclusión en normas farmacológicas
- Indicación: Carcinoma de mama (Carcinoma de mama metastásico (CMM)-Carcinoma de mama precoz (CMP)) y Cáncer gástrico avanzado.
- Información para prescribir e inserto versión marzo de 2013.

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

**Composición:** Cada vial de 15 mL contiene Trastuzumab 150 mg

**Forma farmacéutica:** Polvo concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:**

- **Carcinoma de mama:**

**Carcinoma de mama metastásico (CMM)**

Herceptin<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

**Carcinoma de mama precoz (CMP)**

Herceptin<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin® adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

- **Carcinoma gástrico avanzado:**

Herceptin® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

**Contraindicaciones:** Herceptin® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y Advertencias:** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

**Reacciones relacionadas con la infusión:**

Tras la administración de la formulación I.V. de Herceptin® se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

La premedicación puede contribuir a reducir las RRI.

RRI graves descritas tras la administración I.V. de Herceptin® han sido: Disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente.

#### Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

#### Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales: Los pacientes tratados con Herceptin® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Herceptin® en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Herceptin®. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Herceptin®. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin®.

Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Herceptin®.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Herceptin® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin® prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

**Carcinoma de mama metastásico (CMM):**

Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

**Carcinoma de mama precoz (CMP):**

En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Herceptin® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin® como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

**Tratamiento adyuvante: Herceptin® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Herceptin® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Herceptin® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Herceptin® y un índice de masa corporal (IMC) alto.

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Herceptin® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía.

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

#### Alcohol bencílico:

El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dosificación y Grupo Etario:** Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin<sup>®</sup>, es obligatorio realizar una prueba de HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

**Herceptin debe administrarlo un profesional sanitario calificado.**

Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarse de que el medicamento que va a administrarse es el prescrito para el paciente.

La información disponible acerca del cambio de pacientes de la formulación I.V. a la S.C. es escasa. Debe observarse el intervalo de administración de una vez cada tres semanas. No se han realizado estudios del cambio de pacientes de la formulación S.C. a la I.V.

La formulación I.V. de Herceptin<sup>®</sup> no está destinada a la administración S.C.

**Herceptin<sup>®</sup> debe administrarse en infusión I.V.**

**Herceptin<sup>®</sup> no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.**

**Pauta semanal:**

**Dosis inicial:** La dosis inicial (de carga) recomendada de Herceptin<sup>®</sup> es de 4 mg/kg, en infusión I.V. de 90 minutos.

**Dosis siguientes:** La dosis semanal recomendada de Herceptin<sup>®</sup> es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

**Pauta alternativa cada 3 semanas:**

**Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.**

**Duración del tratamiento**

**En los estudios clínicos, los pacientes con CMM o carcinoma gástrico avanzado (CGA) recibieron Herceptin<sup>®</sup> hasta la progresión de la**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

enfermedad. Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, lo que ocurra primero. No se recomienda extender el tratamiento de EBC más de un año.

#### Dosis omitidas

Si un paciente omite una dosis de Herceptin® durante una semana o menos, a continuación debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin® (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin® durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin® (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

#### Reducción de las dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin®. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin® durante periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

#### Pautas posológicas especiales

##### Ancianos

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de Herceptin®. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin®.

##### Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin® en niños y adolescentes.

#### Vía de Administración: Infusión intravenosa

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Interacciones:** No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con Herceptin® en el ser humano. En los estudios clínicos no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante

**Efectos Adversos:** La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin® en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en estudios clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin® se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

**Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas**

Por órganos y	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Frecuente
Trastornos del sistema	Neutropenia	Frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Lagrimo	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	+ <sup>1</sup> Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
	<sup>1</sup> Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Sensación de sofoco	Muy frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	+1 Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	+Derrame pleural	Frecuente
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Vómitos		Muy frecuente
Náuseas		Muy frecuente
Dolor abdominal		Muy frecuente
Dispepsia		Muy frecuente
Estreñimiento		Muy frecuente
Estomatitis		Muy frecuente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente
---	-------------------	---------------

\*Estas reacciones adversas (RA) se produjeron con una diferencia mínima del 2% con el grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. \*\* Dolor en la zona de inyección como RA se produjo en el grupo de administración S.C. del estudio BO22227. Las RA se han categorizado por órganos y sistemas y se presentan en una tabla única de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

+ Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

#### Inmunogenicidad:

En 1 de 903 pacientes con CMM se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab (ADA) sin que hubiera reacciones alérgicas.

En el tratamiento neoadyuvante, la tasa de ADA posbasal –con independencia del valor basal de ADA– fue del 3,4% en el grupo de administración I.V. La farmacocinética, la eficacia [determinada por la respuesta patológica completa (RPC)] y la seguridad del trastuzumab I.V. no parecían negativamente afectadas por los ADA.

#### Reacciones relacionadas con la infusión / Hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI/reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria.

La tasa de RRI de todos los grados variaba entre los estudios en función de la indicación, de si el trastuzumab se administraba concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMP, la tasa de RRI fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante (BO22227), la incidencia de RRI osciló entre el 36% en el grupo de administración I.V. Las reacciones de grado 3 o superior fueron del 2% en los grupos de administración I.V. No hubo ninguna RRI de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

#### Disfunción cardíaca

En los pacientes tratados con Herceptin<sup>®</sup> se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección.

- **Carcinoma de mama metastásico**

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12% en el subgrupo de Herceptin<sup>®</sup> + paclitaxel, frente al 1-4 % en el subgrupo tratado con paclitaxel solo. Con Herceptin<sup>®</sup> en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin<sup>®</sup> y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), significativamente superior a la notificada en el subgrupo de solo antraciclina/ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2.2% en los pacientes tratados con Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la IC.

- **Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante)**

En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin® de forma secuencial con un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de tres (3) años, la tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3.2% frente al 0.8% en los que recibieron AC→P. Después de cinco (5) años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5.5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1.0%, el 2.3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4) a los 5 años era del 0.6%, el 1.9% y el 0.4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin® se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0.6% de los pacientes del grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3.6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda graves después de 1 año de tratamiento con Herceptin® se mantuvo baja en un 0.8% y un 9.8%, respectivamente.

Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV) después de 1 año de tratamiento con Herceptin® (análisis combinado de los dos brazos de tratamiento con Herceptin®) fue de 0.89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 6.35%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos FEVI  $\geq$  50% después del evento) fue

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

evidente para 93.3% de los pacientes tratados con Herceptin<sup>®</sup>. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 83.0% de los pacientes tratados con Herceptin. Aproximadamente el 10% de los puntos finales cardíacos ocurrieron después de la finalización de Herceptin<sup>®</sup>.

- **Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante)**  
En los estudios clínicos, cuando Herceptin<sup>®</sup> se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres o cuatro ciclos de antraciclinas (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m<sup>2</sup> o de epirubicina de 360 mg/m<sup>2</sup>), la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1.7 % en el grupo de Herceptin<sup>®</sup>.

#### **Carcinoma gástrico avanzado**

En el estudio BO18255, la mediana de FEVI en el cribado fue del 64% (extremos: 48% y 90%) en el grupo de fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (extremos: 50% y 86%) en el grupo de Herceptin y fluoropirimidina/cisplatino (H+FP).

En la mayoría de los casos, la disminución de la FEVI observada en el estudio BO18255 fue asintomática, excepción hecha de un paciente del grupo de Herceptin<sup>®</sup> cuyo descenso de la FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

En conjunto, no hubo diferencias significativas de disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

#### **Toxicidad hematológica**

- **Carcinoma de mama**  
Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin<sup>®</sup> en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en <1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado 4 según la OMS. La toxicidad hematológica de grado 3-4 según la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También creció la toxicidad hematológica en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22% según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

elevó en los pacientes tratados con Herceptin + docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0.4% de los pacientes tratados con Herceptin® en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal frente al 0.6% en el grupo de observación.

- **Carcinoma gástrico avanzado**

Los eventos adversos de grado >3 con un incidencia de al menos el 1%, por tipo de tratamiento, correspondieron al grupo sistémico de los trastornos de la sangre y del sistema linfático.

El porcentaje total de pacientes con un EA de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE v3.0 perteneciente a esta categoría fue del 38% en el grupo FP y el 40% en el grupo PF+H.

En conjunto, no hubo diferencias significativas de hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

#### Toxicidad hepática y renal:

- **Carcinoma de mama**

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

Toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS se observó con menor frecuencia entre los pacientes tratados con Herceptin® y paclitaxel que entre los que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó toxicidad renal de grado 3-4 según la OMS.

- **Carcinoma gástrico avanzado**

En el estudio BO18255 no se observaron diferencias significativas de toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (3% y 2%, respectivamente).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos hepatobiliares de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0): hiperbilirrubinemia fue el único EA notificado y su incidencia no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (1% y <1%, respectivamente).

**Diarrea:**

- **Carcinoma de mama**

El 27% de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica experimentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, sobre todo leve o moderada, en los pacientes tratados con Herceptin® + paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron de diarrea durante el primer año de tratamiento.

- **Carcinoma gástrico avanzado**

En el estudio BO18255 sufrieron diarrea de algún grado 109 pacientes (37%) tratados con Herceptin® frente a 80 (28%) del grupo comparativo. Según los criterios NCI-CTCAE v.3.0, el porcentaje de pacientes con diarrea de grado >3 fue del 4% en el grupo de FP frente al 9% en el grupo de FP+H.

**Infección**

En los pacientes tratados con Herceptin® se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones, principalmente leves y de poca importancia clínica de las vías respiratorias altas o infecciones por catéter.

**Experiencia tras la comercialización:**

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema	Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema	Coma
Trastornos oculares	Madarosis

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos auditivos y	Sordera
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria
	Neumonía
	Neumonitis
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
Hipoxia	
Edema laríngeo	
Trastornos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
	Ictericia
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Dermatitis
Aparato urinario	Urticaria
	Glomerulonefropatía
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Insuficiencia renal
	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

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

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir y el inserto versión marzo de 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.

### 3.1.3.7. **ADACEL® VACUNA COMBINADA DE TOXOIDES TETANICO Y DIFTERICO ADSORBIDOS CON COMPONENTE PERTUSIS.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 19986384  
Radicado : 2013104146  
Fecha : 2013/09/13  
Interesado : Sanofi Pasteur Limited.

Composición: Cada vial contiene 0.5 mL de vacuna contiene:

Toxoide pertusico adsorbido 2.5 µg  
Hemaglutinina filamentosa adsorbida 5 µg  
Fimbrias tipos 2 y 3 adsorbidas 5 µg  
Pertactina adsorbida 3 µg  
Toxoide difterico adsorbido 2 LfU  
Toxoide tetánico adsorbido 5 LfU

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Está indicado para la inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad.

Contraindicaciones: La hipersensibilidad sistémica conocida a cualquier componente de Adacel® (toxoides tetánicos y diftéricos adsorbidos combinados con un componente de la vacuna contra la tos ferina) después de la administración previa de la vacuna o una vacuna con las mismas sustancias es una contraindicación a la vacunación. La encefalopatía no atribuible a otras causas identificable en los 7 días posteriores a la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de la tosferina (vacunas de células enteras o acelulares) es una contraindicación a la vacunación. La vacuna de la tos ferina no debe administrarse a personas con trastornos neurológicos progresivos, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, el problema se haya estabilizado y el beneficio supere claramente al riesgo. Debe valorarse posponer la vacunación en caso de enfermedad febril o aguda. Sin embargo, una enfermedad febril o no febril menor, como una infección leve de las vías respiratorias superiores no suele ser una razón para posponer la inmunización.

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

sobre la modificación a la dosificación del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, en el sentido de autorizar la dosificación: Actual: Adacel® (0,5 mL) debe ser administrada como una inyección de refuerzo por vía intramuscular. La re-dosificación de Adacel® puede ser usada para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis a intervalos de 5 a 10 años.

- Modificación del grupo etario: Indicado en personas de 4 años ó más de edad.
- Inserto agosto 2012.
- Información para prescribir corresponde a monografía parte 1 información para profesionales de la salud a mayo 2012.

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

**Adacel® (0,5 mL) debe ser administrada como una inyección de refuerzo por vía intramuscular. La re-dosificación de Adacel® puede ser usada para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis a intervalos de 5 a 10 años.**

**Asimismo, la Sala recomienda aprobar la modificación del grupo etario para el producto de la referencia, así: “Indicado en personas de 4 años ó más de edad”**

**Por último, se recomienda la aprobación del Inserto agosto 2012 y la Información para prescribir corresponde a monografía parte 1 información para profesionales de la salud a mayo 2012 para el producto corrigiendo la palabra “solicitadas” en el ítem de Reacciones adversas**

### **3.1.3.8. PRIORIX® VACUNA INYECTABLE.**

Expediente : 227593  
Radicado : 2013107091  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene:

- Virus vivos atenuados antisarampión (cepa schwarz) mayor o igual que 1000 CCID50 vial
- Virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que 1000 CCID50 vial
- virus vivos atenuados antirubeola (cepa Wistar RA 27/3) mayor o IIGUAL que 1000 CCID50 vial

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 adición FIDIA FARMACEUTICI SPA, ubicada en padova, Italia como sitio alternativo de fabricación para las etapas de: formulación, llenado y liofilización del producto terminado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición de Fidia Farmaceutici SPA, ubicada en Padova, Italia como sitio alternativo de fabricación para las etapas de: formulación, llenado y liofilización del producto terminado teniendo en cuenta que se demostró que no hay cambios en las características del mismo.

### 3.1.3.9. CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN 500 mg

Expediente : 19981181

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013107275  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G. Pharmaceutical Operations  
Scheweiz

Composición: Cada vial contiene 500mg de daptomicina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias Gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, Cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

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

- Cambio en el banco de células de trabajo:

Ciertos cambios en la fabricación del método utilizado para producir el Banco de Células de Trabajo (WCB) originales han sido aplicados con el fin de dar cabida a una diferencia en el tamaño del lote, la eliminación de una materia prima de origen animal y en el método de conservación. No hay cambios realizados en el Banco Maestro de Células (MCB)

- Adición de un nuevo control en proceso para el método de impurezas:

Este control en proceso se utiliza para evaluar la calidad de la fermentación del material de partida (RS-5/6 y RS-7). Este método se ha utilizado siempre aunque, erróneamente, no había sido incluido en el Master File de la sustancia activa - daptomicina

Finalmente nos permitimos manifestarle al Instituto, a manera de información adicional, los siguientes cambios que no tienen impacto en la calidad ni en las

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

especificaciones de la sustancia activa para la debida actualización del expediente:

- Cambio menor de la configuración de las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos para el embalaje de sustancia sustancia:  
Las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos (BPC) utilizados anteriormente han sido suspendidas por el fabricante y se han reconfigurado en sus aspectos de diseño externos. El material en contacto con la sustancia activa sigue siendo el mismo que el utilizado anteriormente.
- Actualización del Master file de la sustancia activa:  
Se han eliminado algunos procesos empleados durante el programa de desarrollo de la sustancia activa y para los cuales no hay especificaciones asociadas y no proveen datos cualitativos:
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de ácido decanoico
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de amoníaco residual
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de glucosa residual

**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:

- Cambio en el banco de células de trabajo:  
Ciertos cambios en la fabricación del método utilizado para producir el Banco de Células de Trabajo (WCB) originales han sido aplicados con el fin de dar cabida a una diferencia en el tamaño del lote, la eliminación de una materia prima de origen animal y en el método de conservación. No hay cambios realizados en el Banco Maestro de Células (MCB)
- Adición de un nuevo control en proceso para el metodo de impurezas:  
Este control en proceso se utiliza para evaluar la calidad de la fermentación del material de partida (RS-5/6 y RS-7). Este método se ha utilizado siempre aunque, erróneamente, no había sido incluido en el Master File de la sustancia activa - daptomicina  
Finalmente nos permitimos manifestarle al Instituto, a manera de información adicional, los siguientes cambios que no tienen impacto en la calidad ni en las especificaciones de la sustancia activa para la debida actualización del expediente:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Cambio menor de la configuración de las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos para el embalaje de sustancia sustancia:  
Las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos (BPC) utilizados anteriormente han sido suspendidas por el fabricante y se han reconfigurado en sus aspectos de diseño externos. El material en contacto con la sustancia activa sigue siendo el mismo que el utilizado anteriormente.
- Actualización del Master file de la sustancia activa:  
Se han eliminado algunos procesos empleados durante el programa de desarrollo de la sustancia activa y para los cuales no hay especificaciones asociadas y no proveen datos cualitativos:
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de ácido decanoico
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de amoníaco residual
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de glucosa residual

### 3.1.3.10. CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN 350 mg

Expediente : 19981180

Radicado : 2013107276

Fecha : 20/09/2013

Interesado : Novartis Pharma Stein A.G. Pharmaceutical Operations Scheweiz

Composición: Daptomicina 350 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por *Staphylococcus aureus*, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos. Es activo solamente contra las bacterias gram positivas. En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, Cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

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:

- Cambio en el banco de células de trabajo:

Ciertos cambios en la fabricación del método utilizado para producir el Banco de Células de Trabajo (WCB) originales han sido aplicados con el fin de dar cabida a una diferencia en el tamaño del lote, la eliminación de una materia prima de origen animal y en el método de conservación. No hay cambios realizados en el Banco Maestro de Células (MCB)

- Adición de un nuevo control en proceso para el método de impurezas:

Este control en proceso se utiliza para evaluar la calidad de la fermentación del material de partida (RS-5/6 y RS-7). Este método se ha utilizado siempre aunque, erróneamente, no había sido incluido en el Master File de la sustancia activa – daptomicina

Finalmente nos permitimos manifestarle al Instituto, a manera de información adicional, los siguientes cambios que no tienen impacto en la calidad ni en las especificaciones de la sustancia activa para la debida actualización del expediente:

- Cambio menor de la configuración de las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos para el embalaje de sustancia sustancia:

Las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos (BPC) utilizados anteriormente han sido suspendidas por el fabricante y se han reconfigurado en sus aspectos de diseño externos. El material en contacto con la sustancia activa sigue siendo el mismo que el utilizado anteriormente.

- Actualización del Master file de la sustancia activa:

Se han eliminado algunos procesos empleados durante el programa de desarrollo de la sustancia activa y para los cuales no hay especificaciones asociadas y no proveen datos cualitativos:

- ✓ Supresión de en proceso de contenido de ácido decanoico
- ✓ Supresión de en proceso de contenido de amoníaco residual

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- ✓ Supresión de en proceso de contenido de glucosa residual

**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:

- **Cambio en el banco de células de trabajo:**  
Ciertos cambios en la fabricación del método utilizado para producir el Banco de Células de Trabajo (WCB) originales han sido aplicados con el fin de dar cabida a una diferencia en el tamaño del lote, la eliminación de una materia prima de origen animal y en el método de conservación. No hay cambios realizados en el Banco Maestro de Células (MCB)
- **Adición de un nuevo control en proceso para el método de impurezas:**  
Este control en proceso se utiliza para evaluar la calidad de la fermentación del material de partida (RS-5/6 y RS-7). Este método se ha utilizado siempre aunque, erróneamente, no había sido incluido en el Master File de la sustancia activa – daptomicina.
- **Cambio menor de la configuración de las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos para el embalaje de sustancia:**  
Las Bolsas Contenedoras de Bioprocesos (BPC) utilizados anteriormente han sido suspendidas por el fabricante y se han reconfigurado en sus aspectos de diseño externos. El material en contacto con la sustancia activa sigue siendo el mismo que el utilizado anteriormente.
- **Actualización del Master file de la sustancia activa:**  
Se han eliminado algunos procesos empleados durante el programa de desarrollo de la sustancia activa y para los cuales no hay especificaciones asociadas y no proveen datos cualitativos:
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de ácido decanoico
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de amoníaco residual
  - ✓ Supresión de en proceso de contenido de glucosa residual

### 3.1.3.11. UMAN ALBUMIN 200 g/L

Expediente : 19965761

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013096992  
Fecha : 28/08/2013  
Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada L contiene 200 g de proteína de plasma humano que contiene al menos 95% de albumina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia del volumen y es apropiado el uso de un coloide. La escogencia de albúmina antes que un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente, con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o alguno de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora adición de Human BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción V) utilizada en la fabricación del bulk de Albúmina Humana, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión recomienda aprobar la adición de Human BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción V) utilizada en la fabricación del bulk de Albúmina Humana, para el producto de la referencia teniendo en cuenta que se demostró que no hay cambios en las características del mismo.

### 3.1.3.12. IG VENA® 1 g / 20 mL

Expediente : 19945794  
Radicado : 2013096404  
Fecha : 27/08/2013  
Interesado : Kedrion S.P.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada mL contiene proteína de plasma humano que contiene no menos del 95 % de Inmunoglobulinas G (IGG) 50mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora adición de HUMAN BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del bulk de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición de HUMAN BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del bulk de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa, teniendo en cuenta que se demostró que no hay cambios en las características del producto.

### 3.1.3.13. IG VENA® 5 g/ 100 mL

Expediente : 19945796  
Radicado : 2013097003  
Fecha : 2013/08/28

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interesado : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada 1 mL contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 95% de inmunoglobulinas 50mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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.

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 Adición del fabricante HUMAN BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del bulk de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión recomienda aprobar la adición del fabricante Human BioPlazma Manufacturing and Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría, como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del bulk de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa, teniendo en cuenta que se demostró que no hay cambios en las características del producto.

### 3.1.3.14. IG VENA® 2.5 g/50 mL.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 19945795  
Radicado : 2013097008  
Fecha : 2013/08/28  
Interesado : kedrion S.P.A.

Composición: Cada 1 mL contiene proteínas del plasma humano que contiene no menos del 95% de inmunoglobulinas 50 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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.

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 adición de fabricante a Human Bioplazma Manufacturing And Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría , como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del BULK de inmunoglobulina humana normal para administración venosa, 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 recomienda aprobar la adición de fabricante a Human Bioplazma Manufacturing And Trading Limited Liability Company, con domicilio en Hungría , como fabricante de la sustancia intermedia (Fracción II) utilizada en la fabricación del BULK de inmunoglobulina humana normal para administración venosa, teniendo en cuenta que se demostró que no hay cambios en las características del producto.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.1.3.15. NEUROACTIL

Expediente : 20055907  
Radicado : 2012137776 / 2013086617  
Fecha : 05/08/2013  
Interesado : Laboratorios Bago de Colombia Ltda.  
Fabricante : Laboratorios Bago S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene L-acetilcarnitina (como L-acetilcarnitina clorhidrato) 500 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Coadyuvante en los trastornos cognitivos leves primarios y secundarios a vasculopatía cerebral. Neuropatía diabética.

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

Precauciones y Advertencias:

La administración de Neuroactil por vía oral no requiere precauciones especiales en el uso. Si bien en los estudios en animales no se ha demostrado ningún efecto teratogénico, es recomendable no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia, salvo en caso de absoluta necesidad y bajo control directo del médico. La administración de Neuroactil no presenta riesgo de acostumbamiento o dependencia. La L-acetilcarnitina no provoca ningún efecto negativo sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias peligrosas. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes convulsivos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación para adultos, se aconseja:  
0,5 a 1,5 g diarios, fraccionados en 2 a 3 tomas.

Vía de Administración: Oral

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interacciones: No hubo informes de interacciones con la administración simultánea de otros fármacos.

Efectos Adversos: El medicamento es generalmente bien tolerado. Se han señalado casos esporádicos de excitación leve que remiten rápidamente con la disminución de la dosis. En raras ocasiones pueden presentarse trastornos digestivos leves como ardor epigástrico e incremento del apetito. Las erupciones cutáneas son poco frecuentes y deben ser interpretadas como hipersensibilidad al producto.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: N06B X12

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 2013, numeral 3.1.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto en la información clínica presentada no encuentra elementos que permitan modificar el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3,1,1,11, dado que la misma sigue siendo insuficiente para demostrar la real eficacia en las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que los resultados de la información allegada son contradictorios y que adicionalmente en esos estudios se resalta la necesidad de ampliar la evaluación con más informes.

### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1. NEDOX FLU

Expediente : 20067104

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013106111  
Fecha : 18/09/2013  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 40 mg esomeprazol + 30 mg mosaprida citrato XR

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento sintomático del Reflujo Gastro-Esofágico y la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico; Tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Embarazo y lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno. Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento.

Precauciones y Advertencias: Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis. No administrar concomitantemente con anticolinérgicos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación:

Tomar 1 cápsula cada 12 horas.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Para el Eesomeprazol

Evítese el uso concomitante de esomeprazol con los siguientes medicamentos: Clopidogrel, dasatinib, erlotinib, nelfinavir, rifampicina, risedronato y hierba de san Juan.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Esomeprazol puede incrementar los niveles/efectos de: anfetaminas, benzodiacepinas (metabolizadas por oxidación), citalopram, CYP2C19 sustratos, dexametilfenidato, metotrexato, metilfenidato, risedronato, saquinavir, tracolimus, antagonistas de vitamina K, voriconazol.

Esomeprazol puede disminuir los niveles/efectos de: derivados de bisfosfonatos, bositinib, clopidogrel, dabigatran etexilato, dasatinib, erlotinib, gefitinib, indinavir, sales de hierro, itraconazol, ketoconazol, multivitaminas/minerales (con vitaminas A, D, E, K, folato y hierro), micofenolato, nelfinavir, nilotinib, risedronato.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden incrementarse por: fluconazol, ketoconazol.

Los niveles/efectos de esomeprazol pueden disminuir por: inductores de CYP2C19, rifampicina, hierba de san Juan.

Para la Mosaprida

La administración concomitante con anticolinérgicos (atropina; butilbromuro de hioscina) puede disminuir la acción farmacológica de la mosaprida, por lo que se recomienda ampliar los intervalos de administración entre ambos medicamentos.

Efectos Adversos:

Para el Esomeprazol:

Sistema nervioso central: cefalea, mareo, somnolencia.

Dermatológicas: prurito.

Gastrointestinales: flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náusea, xerostomía, constipación.

Para la Mosaprida:

La mosaprida es un medicamento bien tolerado. Los efectos adversos son de intensidad leve a moderada y no son causa de interrupción de la terapia. Los más frecuentes son diarrea, ablandamiento de heces, cefalea, náusea, sequedad bucal y dolor abdominal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la asociación propuesta no es racional desde el punto de vista posológico, teniendo en cuenta que los dos medicamentos por sus características farmacológicas y terapéuticas deben administrarse por separado. Adicionalmente, la Sala considera que la información clínica aportada no muestra la real utilidad de la asociación propuesta teniendo en cuenta que no tiene un beneficio adicional importante en cuanto a la sintomatología clínica.

**3.1.4.2. SIMITRI® 145/20  
SIMITRI® 145/40**

Expediente : 20067120  
Radicado : 2013106291  
Fecha : 19/09/2013  
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A  
Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Limited

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato - 20 mg de simvastatina

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato - 40 mg de simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Simitri® está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, maní, soya o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero.

Enfermedad conocida de la vesícula biliar

Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.

Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Administración concomitante de fibratos, estatinas, danazol, ciclosporina o inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4.

Población pediátrica (edad inferior a 18 años)

Embarazo y lactancia.

Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas.

Adicional a las contraindicaciones anteriores para la concentración 145/40 mg, se incluye

Administración simultánea de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem.

Precauciones y advertencias: Músculos

Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fibrato.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra Simitri® con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes. Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri® y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4.

Simitri® no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente Simitri® y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

Medición de la creatinquinasa:

La creatinquinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatinquinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Antes del tratamiento:

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatinquinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

Ancianos  $\geq$  65 años

Sexo femenino

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo no controlado

Hipoalbuminemia

Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios

Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato

Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5 \times$  ULN), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento.

La terapia con Simitri® debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Trastornos hepáticos

Se han notificado incrementos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con simvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias, menores y asintomáticas sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con Simitri®.

Simitri® debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

### Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato. Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.

### Función renal

Simitri® está contraindicado en caso de insuficiencia renal de moderada a grave.

Simitri® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30  $\mu\text{mol/l}$  con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200  $\mu\text{mol/l}$ .

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo. Entre las posibles características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con Simitri®.

#### Diabetes mellitus

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

#### Acontecimientos venotromboembólicos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato;  $p=0,022$ ) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

frente al fenofibrato 1,4% (67/4895);  $p=0,074$ . El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

#### Excipientes

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

**Dosificación y Grupo Etario:** Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con Simitri®, y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

#### Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo.

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los que Simitri® está contraindicado.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia renal

Simitri® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Simitri® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a  $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

Pacientes con insuficiencia hepática

Simitri® no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población.

Población pediátrica

Simitri® está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

Forma de administración

Cada tableta debe tragarse entero con un vaso de agua. Las tabletas no se deben triturar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con Simitri®.

Interacciones relevantes para las monoterapias

Inhibidores del CYP 3A4

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) y nefazodona.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

suspenderse la terapia con Simitri® durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar Simitri® con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo o diltiazem.

**Danazol**

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de Simitri® con danazol está contraindicada.

**Ciclosporina.**

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de Simitri® con ciclosporina está contraindicada.

**Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo**

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de Simitri® no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Otras estatinas y fibratos

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabdomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de Simitri® con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada.

### Niacina (ácido nicotínico)

Algunos casos de miopatía/rabdomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri® y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

### Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con Simitri® mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

### Zumo de toronja (pomelo)

El zumo de toronja (pomelo) inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de zumo de toronja (pomelo) y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de zumo de toronja (pomelo) por la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de zumo de toronja (pomelo) durante el tratamiento con Simitri® debe por consiguiente evitarse.

#### Colchicina

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y Simitri®.

#### Antagonistas de la vitamina K

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Simitri® y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Simitri®, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con Simitri® no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

#### Glitazonas

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Simitri® con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

#### Rifampicina

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que Simitri® afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6.

Los pacientes a quienes se coadministra Simitri® y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños (n=12) seguido de uno de mayor tamaño (n=85) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofibrico en estado estacionario.

**Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Simitri® son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1.237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de Simitri® están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: 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 no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina (Simitri®)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	frecuentes
Trastornos de la sangre	Recuento plaquetario elevada	frecuentes

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Sistema de Clasificación de Órganos y del sistema linfático	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada	frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre (ver secciones 4.3 y 4.4)	muy frecuentes

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Creatinina elevada en sangre: el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30  $\mu\text{mol/l}$  con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ .

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija.

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con Simitri® se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Pancreatitis

\* En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en casos de pancreatitis en los pacientes que recibían fenofibrato frente a los que recibían placebo (0,8% frente al 0,5%;  $p=0,031$ ). En el mismo estudio, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% [32/4900 pacientes] en el grupo de placebo frente al 1,1% [53/4895 pacientes] en el grupo de fenofibrato;  $p=0,022$ ) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% [48/4900 pacientes]) frente al fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes];  $p=0,074$ .

### Miopatía

\*\* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

### Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

\*\*\* Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

### Diabetes mellitus

\*\*\*\* Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

### Aumento del nivel de homocisteína en sangre

\*\*\*\*\* En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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

**Composición:**

- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato - 20 mg de simvastatina
- Cada tableta recubierta contiene 145 mg de fenofibrato - 40 mg de simvastatina

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Simitri® está indicado, como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta, para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina y de fenofibrato por separado

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, maní, soya o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.

Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero.

Enfermedad conocida de la vesícula biliar

Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.

Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Administración concomitante de fibratos, estatinas, danazol, ciclosporina o inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4.**

**Población pediátrica (edad inferior a 18 años)**

**Embarazo y lactancia.**

**Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas.**

**Adicional a las contraindicaciones anteriores para la concentración 145/40 mg, se incluye**

**Administración simultánea de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem.**

**Precauciones y advertencias: Músculos**

**Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fibrato.**

**Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos.**

**El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra Simitri<sup>®</sup> con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes. Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri<sup>®</sup> y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.**

**El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4.**

**Simitri<sup>®</sup> no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico. En los**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente Simitri® y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

#### Medición de la creatinquinasa:

La creatinquinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatinquinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial (> 5 x ULN), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

#### Antes del tratamiento:

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatinquinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

**Ancianos  $\geq$  65 años**

**Sexo femenino**

**Insuficiencia renal**

**Hipotiroidismo no controlado**

**Hipoalbuminemia**

**Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios**

**Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatinquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento.

La terapia con Simitri<sup>®</sup> debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

### Trastornos hepáticos

Se han notificado incrementos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con simvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias, menores y asintomáticas sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con Simitri<sup>®</sup>.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Simitri® debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.**

### **Pancreatitis**

**Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato. Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.**

### **Función renal**

**Simitri® está contraindicado en caso de insuficiencia renal de moderada a grave.**

**Simitri® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

**Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.**

**Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200 µmol/L.**

**El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Enfermedad pulmonar intersticial**

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo. Entre las posibles características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con Simitri®.

### **Diabetes mellitus**

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

### **Acontecimientos venotromboembólicos**

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato; p=0,022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente al fenofibrato 1,4% (67/4895); p=0,074. El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

### **Excipientes**

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

**Dosificación y Grupo Etario:** Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con Simitri<sup>®</sup>, y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

### Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo.

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

**Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)**

No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los que Simitri<sup>®</sup> está contraindicado.

### Pacientes con insuficiencia renal

Simitri<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Simitri<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pacientes con insuficiencia hepática

Simitri<sup>®</sup> no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Población pediátrica**

**Simitri® está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.**

### **Forma de administración**

**Cada tableta debe tragarse entero con un vaso de agua. Las tabletas no se deben triturar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos.**

**Vía de administración: Oral**

**Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con Simitri®.**

**Interacciones relevantes para las monoterapias**

### **Inhibidores del CYP 3A4**

**La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.**

**Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) y nefazodona.**

**La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la terapia con Simitri® durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar Simitri® con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo o diltiazem.**

### **Danazol**

**El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de Simitri® con danazol está contraindicada.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Ciclosporina.

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de Simitri® con ciclosporina está contraindicada.

## Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de Simitri® no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo.

## Otras estatinas y fibratos

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabdomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de Simitri® con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada.

#### **Niacina (ácido nicotínico)**

Algunos casos de miopatía/rabdomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Simitri® y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

#### **Ácido fusídico**

El riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con Simitri® mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

#### **Zumo de toronja (pomelo)**

El zumo de toronja (pomelo) inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de zumo de toronja (pomelo) y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de zumo de toronja (pomelo) por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de zumo de toronja (pomelo) durante el tratamiento con Simitri® debe por consiguiente evitarse.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Colchicina**

Se han notificado casos de miopatía y rhabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y Simitri®.

### **Antagonistas de la vitamina K**

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Simitri® y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Simitri®, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con Simitri® no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

### **Glitazonas**

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Simitri® con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

### **Rifampicina**

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que Simitri® afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6.

Los pacientes a quienes se coadministra Simitri® y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

### Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños (n=12) seguido de uno de mayor tamaño (n=85) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofibríco en estado estacionario.

**Efectos Adversos: Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Simitri<sup>®</sup> son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1.237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de Simitri<sup>®</sup> están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: 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 no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina (Simitri<sup>®</sup>)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
-------------------------------------	---------------------	------------

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento plaquetario elevada	frecuentes
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada	frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre (ver secciones 4.3 y 4.4)	muy frecuentes

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**Creatinina elevada en sangre:** el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30  $\mu\text{mol/l}$  con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ .

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija.

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con Simitri<sup>®</sup> se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Pancreatitis

\* En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en casos de pancreatitis en los pacientes que recibían fenofibrato frente a los que recibían placebo (0,8% frente al 0,5%;  $p=0,031$ ). En el mismo estudio, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% [32/4900 pacientes] en el grupo de placebo frente al 1,1% [53/4895 pacientes] en el grupo de fenofibrato;  $p = 0,022$ ) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% [48/4900 pacientes]) frente al fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes];  $p=0,074$ .

### Miopatía

\*\* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

### Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

\*\*\* Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

### Diabetes mellitus

\*\*\*\* Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

### Aumento del nivel de homocisteína en sangre

\*\*\*\*\* En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

### Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe agregar en advertencias lo referente al la dosis máxima de simvastatina (40 mg)

**Norma farmacológica: 8.2.4.0.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.

### **3.1.4.3. ATAZANAVIR + RITONAVIR**

Expediente : 20066897  
Radicado : 2013104818  
Fecha : 16/06/2013  
Interesado : AKAR Colombia S.A.S.  
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit III

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300 mg de atazanavir y 100 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Este medicamento está indicado para el tratamiento de adultos y niños que pesen al menos 39 Kg infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

La elección de la combinación de dosis fija de Atazanavir + Ritonavir 300mg/100mg tabletas recubiertas para su uso en pacientes tratados previamente, debe basarse en el historial de tratamiento de los pacientes y también, si se dispone, en pruebas individuales de resistencia viral.

Se deben considerar las directrices oficiales de tratamiento para la infección por VIH-1 (por ejemplo, las de la OMS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Atazanavir + Ritonavir tabletas no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Precauciones: Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y se ha observado el aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda la administración de Atazanavir + Ritonavir tabletas en pacientes sometidos a hemodiálisis.

La terapia antirretroviral combinada, incluyendo regímenes basados en Atazanavir + Ritonavir, se asocia con dislipidemias. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado. Se ha informado nefrolitiasis en pacientes tratados con atazanavir; puede considerarse la interrupción o suspensión temporal del tratamiento con Atazanavir + Ritonavir tabletas si se presentan signos o síntomas de nefrolitiasis.

Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Atazanavir + Ritonavir tabletas, junto con medicamentos que tienen el potencial de incrementar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo pre-existentes, por ejemplo bradicardia, síndrome de QT largo congénito, desequilibrios electrolíticos. La administración concomitante de ritonavir con hipnóticos sedantes, antiarrítmicos, o preparaciones de alcaloides del ergot puede dar lugar a reacciones adversas potencialmente graves y/o potencialmente mortales debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de ciertos fármacos.

Advertencias: Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica, que son tratados con terapia antirretroviral combinada, están en un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

En pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa, se han reportado casos de aumento de hemorragia, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido dilucidado. Por lo tanto, a los pacientes hemofílicos deben les debe advertir de la posibilidad de aumento de hemorragias.

Han ocurrido elevaciones reversibles de la bilirrubina indirecta (no conjugada)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

relacionada con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT), en pacientes tratados con atazanavir.

Se debe considerar la terapia antirretroviral de Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg Tabletas si la ictericia o icterus escleral es inaceptable para el paciente. No se recomienda la reducción de la dosis de atazanavir, ya que puede resultar en una pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de la resistencia. Los sarpullidos suelen ser erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se producen dentro de las primeras 3 semanas de iniciar el tratamiento con Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg tabletas. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y el Síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), han sido reportados en pacientes tratados con Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg tabletas. Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca por reacciones en la piel. Atazanavir 300mg + Ritonavir 100 mg tabletas debe suspenderse si se desarrolla la erupción severa. El diagnóstico temprano y la interrupción inmediata de los medicamentos sospechosos son importantes en el manejo de este tipo de eventos. Si el paciente ha desarrollado SSJ o DRESS asociados con el uso Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg tabletas, este medicamento debe suspenderse de forma permanente.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y pacientes que pesen más de 39 Kg: La dosis recomendada de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas, es de una tableta una vez al día con alimentos. Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas deben tragarse enteras, sin masticar, romper ni triturar.

**Insuficiencia hepática:** Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis. Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg Tabletas no se recomienda en pacientes sometidos a hemodiálisis.

**Vía de administración:** Oral

**Interacciones:** Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, el cual se inhibe.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas de CYP y puede inhibir la oxidación con el orden de rango siguiente: CYP3A4 > CYP2D6. La administración concomitante de Ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los otros medicamentos que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Para ciertos medicamentos (por ejemplo, Alprazolam) los efectos inhibidores de Ritonavir sobre CYP3A4 pueden disminuir con el tiempo. El Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P y puede inhibir este transportador. El efecto inhibitorio de Ritonavir (con o sin otros inhibidores de la proteasa) sobre la actividad de P-gp puede disminuir con el tiempo (por ejemplo, Digoxina y Fexofenadina). El Ritonavir también puede inducir la glucuronidación y oxidación por el CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 aumentando la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por estas vías, y puede resultar en disminución de la exposición sistémica de tales medicamentos, lo que podría reducir o acortar su efecto terapéutico. Cuando se co-administran Atazanavir y Ritonavir, el perfil de interacción metabólico de Ritonavir puede predominar porque Ritonavir es un inhibidor más potente de CYP3A4 que Atazanavir.

Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas están contraindicadas con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho índice terapéutico: Los ejemplos incluyen pero no se limitan a astemizol, terfenadina, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam oral, y alcaloides del ergot.

Los tratamientos concomitantes que requieren especial consideración, pero no se limitan a, son los siguientes: NNRTIs, Rifampicina, Inhibidores de la HMG CoA reductasa, inductores de la CYP3A4, antifúngicos, agentea reductores del ácido, anticonceptivos hormonales, glucocorticoides.

La co-administración de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas con inhibidores de la bomba de protones no es recomendable. La co-administración de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas con antagonistas de receptores H2 se debe evitar.

Efectos Adversos: Se han reportado las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a severa con posible o probable relación con atazanavir y ritonavir. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

decreciente de gravedad: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ).

Trastornos Cardiacos: Raros: Edema, palpitaciones. Desconocido: Prolongación del intervalo QTc, torsade des pointes.  
Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: dolor de cabeza. Poco frecuentes: Neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia.

Trastornos oculares: Frecuentes: Ictericia ocular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco frecuentes: Disnea  
Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia. Poco frecuentes: Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca.  
Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Nefrolitiasis, hematuria, proteinuria, polaquiuria; Raros: dolor de riñón.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: Alopecia, prurito, eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas, Síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, eczema, vasodilatación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Poco frecuentes: Atrofia muscular, artralgia, mialgia. Raros: Miopatía osteonecrosis  
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: Disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito. Desconocido: hiperglucemia, diabetes mellitus.

Trastornos vasculares: Poco frecuentes: Hipertensión.  
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Frecuentes: Síndrome de lipodistrofia, fatiga. Poco frecuentes: Dolor en el pecho, malestar general, fiebre, astenia. Raros: trastornos de la marcha.  
Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad. Desconocido: El síndrome de reconstitución inmune.

Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Ictericia. Poco frecuentes: Hepatitis. Raros: hepatoesplenomegalia. Desconocido: Colelitiasis, colecistitis, colestasis.

Desordenes del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Ginecomastia

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales

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.
- Aprobación del estudio de bioequivalencia abierto, balanceado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, una dosis única, cruzado, de dosis fija combinada de atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg tableta (que contiene 300 mg de atazanavir y 100 mg de ritonavir) de Hetero Drugs Limited, Hyderabad, India y Reyataz® 300 mg capsulas (contenido atazanavir 300 mg) de Bristol-Myers Squibb Company, Princeton NJ 08543, EE.UU y Novir® 100 mg tabletas (que contienen 100 mg de ritonavir) de Abott Laboratories, North Chicago IL 60064 en , sujetos humanos adultos y sanos, en condiciones de ayuno. (Aprobación de estudios farmacocinéticos)

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

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 300 mg de atazanavir y 100 mg de ritonavir

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Este medicamento está indicado para el tratamiento de adultos y niños que pesen al menos 39 Kg infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

**La elección de la combinación de dosis fija de Atazanavir + Ritonavir 300mg/100mg tabletas recubiertas para su uso en pacientes tratados**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

previamente, debe basarse en el historial de tratamiento de los pacientes y también, si se dispone, en pruebas individuales de resistencia viral.

Se deben considerar las directrices oficiales de tratamiento para la infección por VIH-1 (por ejemplo, las de la OMS).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Atazanavir + Ritonavir tabletas no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática descompensada.

**Precauciones:** Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y se ha observado el aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda la administración de Atazanavir + Ritonavir tabletas en pacientes sometidos a hemodiálisis.

La terapia antirretroviral combinada, incluyendo regímenes basados en Atazanavir + Ritonavir, se asocia con dislipidemias. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Se ha informado nefrolitiasis en pacientes tratados con atazanavir; puede considerarse la interrupción o suspensión temporal del tratamiento con Atazanavir + Ritonavir tabletas si se presentan signos o síntomas de nefrolitiasis.

Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Atazanavir + Ritonavir tabletas, junto con medicamentos que tienen el potencial de incrementar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo pre-existentes, por ejemplo bradicardia, síndrome de QT largo congénito, desequilibrios electrolíticos. La administración concomitante de ritonavir con hipnóticos sedantes, antiarrítmicos, o preparaciones de alcaloides del ergot puede dar lugar a reacciones adversas potencialmente graves y/o potencialmente mortales debido a los posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de ciertos fármacos.

**Advertencias:** Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica, que son tratados con terapia antirretroviral combinada, están en un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Si hay evidencia de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

En pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa, se han reportado casos de aumento de hemorragia, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido dilucidado. Por lo tanto, a los pacientes hemofílicos deben les debe advertir de la posibilidad de aumento de hemorragias.

Han ocurrido elevaciones reversibles de la bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionada con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT), en pacientes tratados con atazanavir.

Se debe considerar la terapia antirretroviral de Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg Tabletas si la ictericia o icterus escleral es inaceptable para el paciente. No se recomienda la reducción de la dosis de atazanavir, ya que puede resultar en una pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de la resistencia. Los sarpullidos suelen ser erupciones cutáneas maculopapulares leves a moderadas que se producen dentro de las primeras 3 semanas de iniciar el tratamiento con Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg tabletas. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y el Síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), han sido reportados en pacientes tratados con Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg tabletas. Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca por reacciones en la piel. Atazanavir 300mg + Ritonavir 100 mg tabletas debe suspenderse si se desarrolla la erupción severa. El diagnóstico temprano y la interrupción inmediata de los medicamentos sospechosos son importantes en el manejo de este tipo de eventos. Si el paciente ha desarrollado SSJ o DRESS asociados con el uso Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg tabletas, este medicamento debe suspenderse de forma permanente.

**Dosificación y Grupo Etario: Adultos y pacientes que pesen más de 39 Kg: La dosis recomendada de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas, es de una tableta una vez al día con alimentos. Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas deben tragarse enteras, sin masticar, romper ni triturar.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Insuficiencia hepática: Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.**

**Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Atazanavir 300mg + Ritonavir 100mg Tabletas no se recomienda en pacientes sometidos a hemodiálisis.**

**Vía de administración: Oral**

**Interacciones: Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4, el cual se inhibe.**

**El Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas de CYP y puede inhibir la oxidación con el orden de rango siguiente: CYP3A4 > CYP2D6. La administración concomitante de Ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los otros medicamentos que podrían aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Para ciertos medicamentos (por ejemplo, Alprazolam) los efectos inhibidores de Ritonavir sobre CYP3A4 pueden disminuir con el tiempo. El Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P y puede inhibir este transportador. El efecto inhibitorio de Ritonavir (con o sin otros inhibidores de la proteasa) sobre la actividad de P-gp puede disminuir con el tiempo (por ejemplo, Digoxina y Fexofenadina). El Ritonavir también puede inducir la glucuronidación y oxidación por el CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 aumentando la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por estas vías, y puede resultar en disminución de la exposición sistémica de tales medicamentos, lo que podría reducir o acortar su efecto terapéutico. Cuando se co-administran Atazanavir y Ritonavir, el perfil de interacción metabólico de Ritonavir puede predominar porque Ritonavir es un inhibidor más potente de CYP3A4 que Atazanavir.**

**Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas están contraindicadas con otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho índice terapéutico: Los ejemplos incluyen pero no se limitan a**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

astemizol, terfenadina, pimozida, quinidina, bepridil, triazolam, midazolam oral, y alcaloides del ergot.

Los tratamientos concomitantes que requieren especial consideración, pero no se limitan a, son los siguientes: NNRTIs, Rifampicina, Inhibidores de la HMG CoA reductasa, inductores de la CYP3A4, antifúngicos, agentea reductores del ácido, anticonceptivos hormonales, glucocorticoides.

La co-administración de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas con inhibidores de la bomba de protones no es recomendable. La co-administración de Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg Tabletas con antagonistas de receptores H2 se debe evitar.

**Efectos Adversos:** Se han reportado las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a severa con posible o probable relación con atazanavir y ritonavir. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ).

**Trastornos Cardiacos:** Raros: Edema, palpitaciones. Desconocido: Prolongación del intervalo QTc, torsade des pointes. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: dolor de cabeza. Poco frecuentes: Neuropatía periférica, síncope, amnesia, mareos, somnolencia, disgeusia.

**Trastornos oculares:** Frecuentes: Ictericia ocular.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes: Disnea

**Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal,

náuseas, dispepsia. Poco frecuentes: Pancreatitis, gastritis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, flatulencia, sequedad de boca.

**Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: Nefrolitiasis, hematuria, proteinuria, polaquiuria; Raros: dolor de riñón.

**Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: Alopecia, prurito, eritema multiforme, erupciones

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cutáneas tóxicas, Síndrome de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, eczema, vasodilatación.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Poco frecuentes: Atrofia muscular, artralgia, mialgia. Raras: Miopatía osteonecrosis

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes: Disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito. Desconocido: hiperglucemia, diabetes mellitus.

**Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: Hipertensión. **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** Frecuentes: Síndrome de lipodistrofia, fatiga. Poco frecuentes: Dolor en el pecho, malestar general, fiebre, astenia. Raros: trastornos de la marcha. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: Hipersensibilidad. Desconocido: El síndrome de reconstitución inmune.

**Trastornos hepato biliares:** Frecuentes: Ictericia. Poco frecuentes: Hepatitis. Raras: hepatoesplenomegalia. Desconocido: Colelitiasis, colecistitis, colestasis.

**Desordenes del aparato reproductor y de la mama:** Poco frecuentes: Ginecomastia

**Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes: Depresión, desorientación, ansiedad, insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales

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

**Norma Farmacológica:** 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso de absorción.

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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.1.4.4. AMLOVAS®

Expediente : 20065840  
Radicado : 2013093757  
Fecha : 21/08/2013  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Procaps S.A.  
Composición:

Cada capsula blanda contiene 20 mg de rosuvastatina + 135 mg de ácido fenofibrico

Cada capsula blanda contiene 10 mg de rosuvastatina + 135 mg de ácido fenofibrico

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada. Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las c-LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

Contraindicaciones: El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía. Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina, warfarina u otros

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

medicamentos que puedan aumentar los niveles de fibratos o estatinas. Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

La rosuvastatina está contraindicada:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Precauciones y advertencias: En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ATL) se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico. Pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal o hipotiroidismo, se deben enseñar a los pacientes, para reportar síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad a calambres musculares), lo cuales, se deben supervisar con niveles de CPK.

Para la Rosuvastatina: Pacientes con consumo excesivo de alcohol y/o historia de enfermedad hepática. Realizar pruebas de la función hepática (transaminasas) y creatina cinasa antes de iniciar el tratamiento, 3 meses después, con cada incremento de la dosis o si aparecen síntomas que sugieran alteraciones a nivel hepático o músculo esquelético.

El medicamento debe suspenderse en pacientes con una condición aguda o grave que sugiera una miopatía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis. Informar inmediatamente al médico la presencia de dolor, debilidad o calambres musculares inexplicables, especialmente si se acompañan de malestar o fiebre, coluria o síntomas de resfriado.

Se debe suspender la Rosuvastatina si las concentraciones séricas de creatina

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cinasa son marcadamente elevadas (> 5 veces el LSN) o si se diagnostica o sospecha una miopatía o alguna situación que predisponga a desarrollar una falla renal aguda secundaria a rabdomiólisis como la sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, desorden metabólico severo, endocrino o electrolítico, cuadro convulsivo no controlado. Se han observado efectos en el músculo esquelético con todas las dosis, en particular con dosis > 20 mg igualmente como también elevación de las concentraciones de creatina cinasa en relación con la dosis pero la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis debe individualizarse de acuerdo con la patología y la respuesta del paciente. Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe seguir una dieta baja en lípidos convencional y debe continuarla durante el tratamiento.

De acuerdo a la recomendación del médico. Se sugiere una dosis única diaria administrada al tiempo con una de las comidas.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No informa

**Efectos Adversos:** Son poco frecuentes (2% a 4% de los casos), principalmente trastornos digestivos, gástricos o intestinales de tipo dispéptico. Ocasionalmente, elevación de las concentraciones de aminotransferasas y de creatinina fosfoquinasa, que por lo general, desaparecen una vez suspendido el tratamiento.

Reacciones cutáneas alérgicas. Dolor muscular. No se ha demostrado que el fenofibrato esté asociado con la aparición de cálculos. También puede presentarse una disminución en los niveles de ácido úrico, lo cual resulta benéfico en pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Las reacciones adversas observadas con la rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Los acontecimientos adversos han sido clasificado en función de su frecuencia en:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) diabetes (en pacientes con glucemia en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l (el tratamiento con rosuvastatina se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes), cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia, astenia.

- Raros ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ): Pancreatitis, prurito, rash y urticaria, miopatía (incluyendo miositis) y rabiomolisis, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva forma de dosificación.

**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:

**Cada capsula blanda contiene 20 mg de rosuvastatina + 135 mg de ácido fenofibríco**

**Cada capsula blanda contiene 10 mg de rosuvastatina + 135 mg de ácido fenofibríco**

**Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina**

**Indicaciones:** Amlovas<sup>®</sup> está indicado, como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta, para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de rosuvastatina y ácido fenofibrico por separado.

**Contraindicaciones:** El ácido fenofibrico está contraindicado en pacientes con daño renal severo, incluyendo diálisis. También está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, cirrosis biliar primaria y anomalías inexplicables y persistentes de la función hepática. Enfermedad preexistente de vesícula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la rosuvastatina. Pacientes con enfermedad hepática activa; insuficiencia renal grave; pacientes con miopatía. Pacientes en tratamiento concomitante con ciclosporina, warfarina u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de fibratos o estatinas. Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

La rosuvastatina está contraindicada:

- En pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

**Precauciones y advertencias:** En pacientes que reciben ácido fenofibrico se aconseja un monitoreo regular de la función hepática (incluyendo niveles plasmáticos de ATL) se sugiere monitoreo de la función renal en pacientes con disfunción renal que reciben ácido fenofibrico. Pacientes de edad, especialmente los diabéticos, con disfunción renal o hipotiroidismo, se deben enseñar a los pacientes, para reportar síntomas de miositis (dolor inexplicable, hipersensibilidad a calambres musculares), lo cuales, se deben supervisar con niveles de CPK.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Para la Rosuvastatina: Pacientes con consumo excesivo de alcohol y/o historia de enfermedad hepática. Realizar pruebas de la función hepática (transaminasas) y creatina cinasa antes de iniciar el tratamiento, 3 meses después, con cada incremento de la dosis o si aparecen síntomas que sugieran alteraciones a nivel hepático o músculo esquelético.**

**El medicamento debe suspenderse en pacientes con una condición aguda o grave que sugiera una miopatía o con predisposición a desarrollar insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis. Informar inmediatamente al médico la presencia de dolor, debilidad o calambres musculares inexplicables, especialmente si se acompañan de malestar o fiebre, coluria o síntomas de resfriado.**

**Se debe suspender la Rosuvastatina si las concentraciones séricas de creatina cinasa son marcadamente elevadas (> 5 veces el LSN) o si se diagnostica o sospecha una miopatía o alguna situación que predisponga a desarrollar una falla renal aguda secundaria a rabdomiólisis como la sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, trauma, desorden metabólico severo, endocrino o electrolítico, cuadro convulsivo no controlado. Se han observado efectos en el músculo esquelético con todas las dosis, en particular con dosis > 20 mg igualmente como también elevación de las concentraciones de creatina cinasa en relación con la dosis pero la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.**

**Dosificación y Grupo Etario: La dosis debe individualizarse de acuerdo con la patología y la respuesta del paciente. Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe seguir una dieta baja en lípidos convencional y debe continuarla durante el tratamiento.**

**De acuerdo a la recomendación del médico. Se sugiere una dosis única diaria administrada al tiempo con una de las comidas.**

**Vía de administración: Oral**

**Efectos Adversos: Son poco frecuentes (2% a 4% de los casos), principalmente trastornos digestivos, gástricos o intestinales de tipo dispéptico. Ocasionalmente, elevación de las concentraciones de aminotransferasas y de creatinina fosfoquinasa, que por lo general, desaparecen una vez suspendido el tratamiento.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Reacciones cutáneas alérgicas. Dolor muscular. No se ha demostrado que el fenofibrato esté asociado con la aparición de cálculos. También puede presentarse una disminución en los niveles de ácido úrico, lo cual resulta benéfico en pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Las reacciones adversas observadas con la rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Los acontecimientos adversos han sido clasificados en función de su frecuencia en:

- Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) diabetes (en pacientes con glucemia en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l (el tratamiento con rosuvastatina se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes), cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia, astenia.
- Raros ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ): Pancreatitis, prurito, rash y urticaria, miopatía (incluyendo miositis) y rhabdomiolisis, reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir las siguientes interacciones farmacológicas:

La coadministración del ácido fenofibrato a dosis de 135 mg y rosuvastatina 40 mg una vez al día por 10 días en voluntarios sanos no resultó en interacciones farmacocinéticas importantes.

A concentraciones terapéuticas el ácido fenofibrato no inhibe el citocromo P-450, (CYP) 3A4, CYP2D6, CYP2E1, or CYP1A2, es un débil inhibidor del CYP2C8, CYP2C19, y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado del CYP2C9 in vitro.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Estudios han demostrado que no se requieren ajustes de la dosis cuando el ácido fenofibríco es coadministrado con estatinas y específicamente con rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, ezetimibe, glimepiride, metformina, o rosiglitazona.

No se requiere ajuste de la dosis del ácido fenofibríco cuando es coadministrado con omeprazol. El ácido fenofibríco puede potenciar los efectos anticoagulantes de los cumarínicos orales, y prolongar el tiempo de protrombina, el INR. Por las razones anteriores es deseable monitorizar frecuentemente estos valores.

Las resinas secuestrantes biliares pueden unirse a los fármacos administrados y así alterar la absorción. El ácido fenofibríco debe tomarse al menos 1 hora antes y/o 4 a 6 horas después.

Como el ácido fenofibríco es primariamente excretado en la orina, el uso concomitante con inmunosupresores p. ej. la ciclosporina o fármacos potencialmente nefrotóxicos debe considerarse con precaución o al menos considerar disminuir la dosis a emplear.

La rosuvastatina puede interactuar con ciclosporina y warfarina pudiendo incrementar el INR. La administración de la rosuvastatina con gemfibrocilo puede incrementar al doble los niveles de la estatina.

La administración concomitante de la rosuvastatina y anticonceptivos orales puede elevar los niveles de etinilestradiol y progestágeno en un 20 y 30%. A pesar de ello la combinación se ha utilizado frecuentemente en esta población de mujeres y ha sido muy bien tolerada.

Por último, la Sala no acepta el nombre para el producto de la referencia por cuanto el mismo ya corresponde a un producto con un principio activo diferente y se puede prestar a confusiones.

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. FLUTIFORM®

Expediente : 20066119

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013096980  
Fecha : 28/08/2013  
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A  
Fabricante : Fisons Limited

Composición: Propionato de fluticasona y fumarato de formoterol dihidratado (50 µg/5 µg, 125 µg/5mcg y 250 µg/10 µg)

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación oral en aerosol

Indicaciones: Esta combinación de dosis fija de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol (Flutiform® para inhalación) es indicada para el tratamiento regular del asma cuando es apropiado el uso de un producto combinado (un corticosteroide inhalado y un agonista β2 de acción prolongada):

- En pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β2 inhalados de acción corta “según necesidad”.
  - En pacientes que ya fueron controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y un agonista β2 de acción prolongada.
- Flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos y 125 microgramos / 5 microgramos es indicado para adultos y adolescentes de 12 años o más. Flutiform® 250 microgramos / 10 microgramos es indicado solo para adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias: El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar. Flutiform® para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo. El uso profiláctico de Flutiform® para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado.

Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de Flutiform® para inhalación, aun cuando estén asintomáticos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Flutiform® para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Flutiform® para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con Flutiform® para inhalación.

Flutiform® para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma.

Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de Flutiform® para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides.

Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Flutiform® para inhalación. Es importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de Flutiform® para inhalación.

El tratamiento con Flutiform® para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico.

La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Flutiform® para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas. Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de Flutiform® para inhalación.

Flutiform® para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas  $\beta_2$ . El tratamiento concomitante de agonistas  $\beta_2$  con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta_2$ . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo QTc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los  $\beta_2$  agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos.

Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con Flutiform® para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos.

Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1000$  microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados. El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA) debe ser monitoreada regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del CYP3A4.

El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio.

El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se debe informar a los pacientes que Flutiform® para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes.

#### Dosificación y Grupo Etario: Posología

Para uso por inhalación.

Los pacientes deben recibir capacitación para el uso del inhalador y su asma debe ser controlada regularmente por un médico, para que la dosis de Flutiform® por inhalación que están recibiendo siga siendo la dosis óptima y solamente sea modificada por consejo médico. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo de los síntomas.

Una vez que se logra controlar el asma con la dosis más baja de Flutiform® por inhalación administrado dos veces al día, es necesario revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con un solo corticosteroide inhalado. Como principio general, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Es extremadamente importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® por inhalación en pacientes con EPOC. Flutiform® por inhalación no debe ser utilizado en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Flutiform® por inhalación que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: La dosis de Flutiform® 50 microgramos / 5 microgramos no es adecuada para adultos y adolescentes con asma severa. Los médicos deben ser conscientes de que, en los pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como algunos otros esteroides inhalados cuando se administra aproximadamente la mitad de la dosis total diaria (en microgramos). En caso de que un paciente en particular necesite dosis fuera de los regímenes de dosis recomendados, se le deben prescribir las dosis adecuadas de  $\beta$ 2 agonistas y del corticosteroide inhalado en inhaladores separados, o las dosis apropiadas de corticosteroide inhalado solo.

Flutiform® para inhalación se administra mediante un inhalador presionando el dosificador presurizado y respirando la dosis medida (pMDI), que también contiene un indicador de dosis integrado. Cada inhalador proporcionará al menos 120 activaciones (60 dosis).

Sólo para Flutiform® para inhalación 50 mcg/5 mcg

Dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad:

Flutiform® para inhalación 125 microgramos/5 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Si el asma del paciente permanece poco controlada, la dosis diaria total de los corticosteroides inhalados se puede aumentar mediante la administración de una dosis mayor de esta combinación de productos - es decir Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones (activaciones) dos veces al día.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

Niños menores de 12 años:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

limitada. Flutiform® para inhalación en cualquier concentración no está recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform® para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

Sólo para Flutiform® para inhalación 125 mcg/5 mcg

Dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o más:

Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Sólo para adultos:

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform® para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

Los niños menores de 12 años:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es limitada. Flutiform® para inhalación en cualquier concentración no está recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform® para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

Sólo para Flutiform® para inhalación 250 mcg /10 mcg

Dosis recomendada para adultos:

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación o en última instancia Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adolescentes menores de 18 años y niños:

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños o adolescentes. La experiencia en niños es limitada. Flutiform® para inhalación en cualquier concentración no está recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform® para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación no se debe utilizar en los adolescentes. Sin embargo, existen menores concentraciones disponibles - es decir, 50 mcg/5 mcg o 125 mcg/ 5 mcg - que se pueden usar en los adolescentes.

Flutiform® inhalador - todas las concentraciones

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

Información general:

Los corticosteroides inhalados solos son la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes.

Flutiform® para inhalación no está destinado para el tratamiento inicial del asma leve. Para los pacientes con asma severa debe establecerse el tratamiento con corticosteroides inhalados antes de recetar un producto combinado de dosis fija.

Los pacientes deben ser conscientes de que Flutiform® para inhalación debe ser usado diariamente para obtener el máximo beneficio, incluso en períodos asintomáticos.

Los pacientes que utilizan Flutiform® para inhalación no deben usar  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada adicionales por ningún motivo. Si en el período comprendido entre las dosis surgen síntomas de asma, deben tomarse agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción corta para lograr un alivio inmediato.

Para los pacientes que actualmente están recibiendo terapias con dosis medianas a altas de corticosteroides inhalados, y cuya severidad de la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

enfermedad justifica claramente el tratamiento con dos terapias de mantenimiento, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones dos veces por día de Flutiform® para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos.

El uso de una cámara inhaladora con Flutiform® es recomendada para inhalación en pacientes que tienen dificultades para sincronizar la activación del aerosol con la inspiración.

Se debe instruir a los pacientes para el uso y cuidado adecuados de su inhalador y la cámara inhaladora y su técnica debe ser controlada para asegurar la administración óptima del fármaco inhalado en los pulmones.

El reajuste a la dosis efectiva más baja debe realizarse siempre después de la incorporación de la cámara inhaladora.

#### Modo de uso

Para garantizar la correcta administración del fármaco, un médico u otro profesional de la salud le debe enseñar al paciente cómo utilizar el inhalador correctamente. El uso correcto del inhalador de dosis medida presurizada (pMDI por su sigla en inglés) es esencial para el éxito del tratamiento.

Se debe aconsejar al paciente para que lea minuciosamente el prospecto que contiene la información para el paciente y siga las instrucciones de uso y los pictogramas que figuran en el prospecto.

El activador tiene un indicador de dosis integrado que cuenta el número de pulsaciones restante. Cuando está llegando a cero, el paciente debe ponerse en contacto con su médico para recibir un inhalador de repuesto. El inhalador no debe ser utilizado después de que el indicador de dosis marque "0".

#### Preparación del inhalador

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si el inhalador no se ha utilizado durante 3 o más días, o después de la exposición a condiciones de congelación o refrigeración el inhalador debe ser preparado antes de su uso:

- Retire la cubierta de la boquilla y agite bien el inhalador.
- Accione el inhalador dirigiéndolo lejos del rostro. Este paso debe realizarse 4 veces.
- El inhalador siempre debe agitarse inmediatamente antes de utilizarse.

Siempre que sea posible, los pacientes deben permanecer de pie o sentados en posición erguida cuando realizan la inhalación desde el inhalador.

Pasos a seguir cuando se usa el inhalador:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

1. Retire la cubierta de la boquilla y verifique si la boquilla está limpia y libre de polvo y suciedad. El inhalador debe agitarse inmediatamente antes de liberar cada pulsación.
2. Exhale hasta que se sienta cómodo y lo más lenta y profundamente posible.
3. Mantenga el envase en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y coloque los labios alrededor de la boquilla. Mantenga el inhalador en posición vertical con un pulgar en la base de la boquilla y el dedo índice en la parte superior del inhalador. No muerda la boquilla.
4. Al mismo tiempo, respire lenta y profundamente por la boca. Después comience a tomar aire, presione hacia abajo en la parte superior del inhalador para liberar una pulsación y continúe respirando en forma constante y profunda.
5. Los pacientes deben continuar manteniendo la respiración durante el tiempo que les sea cómodo (lo ideal es alrededor de 10 segundos), y luego soltar el aire lentamente. No exhale dentro del inhalador.
6. Mantenga el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto, agite el inhalador y repita los pasos 2 a 5.
7. Después del uso, vuelva a colocar la cubierta de la boquilla.

Importante: No realice los pasos 2 al 5 demasiado rápido.

Se puede aconsejar a los pacientes que practiquen su técnica frente a un espejo. Si después de la inhalación aparece un rocío, ya sea en el inhalador o alrededor de la boca, el procedimiento se debe repetir desde el paso 2.

Para los pacientes con manos débiles, puede ser más fácil sujetar el inhalador con ambas manos.

Por lo tanto, los dedos índices se deben colocar en la parte superior del envase del inhalador y ambos pulgares en la base del inhalador.

Los pacientes deben enjuagarse la boca, hacer gárgaras con agua o cepillarse los dientes después de inhalar y escupir los residuos para minimizar el riesgo de candidiasis oral o disfonía.

Limpieza:

Se debe aconsejar a los pacientes que lean el prospecto minuciosamente para ver instrucciones de limpieza:

El inhalador debe limpiarse una vez por semana.

- Retire la cubierta de la boquilla.
- No extraiga el cartucho de la cubierta de plástico.
- Limpie el interior y el exterior de la boquilla y la cubierta de plástico con un paño seco.
- Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla en la posición correcta.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- No coloque el envase de metal en el agua.

Si un paciente necesita una cámara inhaladora tipo AeroChamber Plus®, se le debe aconsejar que lea las instrucciones proporcionadas por el fabricante para asegurarse de que lo utilice, lo limpie y mantenga adecuadamente.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

No se han realizado estudios formales de interacción de Flutiform® para inhalación con otros fármacos.

Flutiform® para inhalación contiene cromoglicato de sodio en niveles no farmacológicos.

Los pacientes no deben interrumpir ningún fármaco que contenga cromoglicato. El propionato de fluticasona, un componente individual de Flutiform® para inhalación, es un sustrato de CYP 3A4. Los efectos de la administración concomitante a corto plazo de inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina), junto con Flutiform® para inhalación es de menor relevancia clínica, pero deben adoptarse precauciones en el tratamiento a largo plazo y en lo posible debe evitarse la administración conjunta con estos fármacos. Particularmente, la medicación concomitante de ritonavir debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos colaterales de glucocorticoides sistémicos. Falta información acerca de esta interacción de propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han reportado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.

Los cambios en el ECG y / o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser sumamente agravados por los agonistas  $\beta$ , especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista  $\beta$ . Aunque el significado clínico de estos efectos no se conoce, se recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista  $\beta$  con diuréticos ahorradores de potasio.

Los derivados de xantina y glucocorticosteroides pueden añadirse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta$ .

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Además, la L-dopa, L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos  $\beta$  adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

El fumarato de formoterol, al igual que con otros agonistas  $\beta_2$ , se debe administrar con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa, y durante las dos semanas siguientes después de la interrupción, o de otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc, tales como antipsicóticos (incluyendo fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si los fármacos adicionales adrenérgicos se van a administrar por cualquier vía, deben usarse con precaución, porque pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores  $\beta$ ) y fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto de los mismos cuando se administran conjuntamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deberían ser tratados con bloqueadores  $\beta$  y esto incluye bloqueadores  $\beta$  utilizados como gotas para los ojos para el tratamiento de glaucoma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después de infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables para el uso de bloqueadores  $\beta$  en pacientes con asma. En este contexto, podrían considerarse los bloqueadores cardiosselectivos  $\beta$ , aunque se deben administrar con precaución.

**Efectos Adversos:** Las reacciones adversas que se han asociado con Flutiform® para inhalación durante el desarrollo clínico se muestran en la tabla que figura a continuación, enumeradas por el sistema de clasificación de órganos. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

clasificación de las reacciones adversas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  y  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $<1/1,000$ ), muy raras ( $<1/10,000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema de clasificación de órganos	Eventos Adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Sinusitis aguda	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales Agitación Insomnio	Raro
	Hiperactividad psicomotora, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (principalmente en niños)	No se conoce
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Temblor Mareo Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo	Raro
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuente
	Angina de pecho Taquicardia	Raro
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Afonía Irritación de la garganta	Poco frecuente
	Disnea Tos	Raro
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuente
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y	Edema periférico	Poco frecuente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

alteraciones en el sitio de administración	Astenia	Raro
--	---------	------

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Ya que Flutiform® para inhalación contiene propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, puede presentarse el mismo patrón de efectos indeseables como el que se ha informado para estas sustancias. Los siguientes efectos adversos se asocian con propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, pero no se han visto durante el desarrollo clínico de Flutiform® para inhalación:

**Propionato de fluticasona:** Reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema, (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, trastornos del sueño, contusión, atrofia de la piel y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptarse al estrés podría verse afectada. Sin embargo, es menos probable que ocurran los efectos sistémicos descritos con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal clínicamente significativa y crisis suprarrenal aguda. La administración adicional de corticosteroides sistémicos puede ser necesaria durante períodos de estrés (trauma, cirugía, infección).

**Fumarato de formoterol:** Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con  $\beta$ 2 agonistas tal como formoterol puede dar como resultado un aumento en los niveles de insulina en sangre, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que utilizan el cromoglicato de sodio inhalado como un ingrediente activo. Aunque Flutiform® para inhalación contiene sólo una baja concentración de cromoglicato de sodio como excipiente, se desconoce si las reacciones de hipersensibilidad son dosis dependientes.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Flutiform® para inhalación, el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos según se requiera. Es posible que Flutiform® para inhalación deba interrumpirse en forma inmediata y que deba comenzarse un tratamiento alternativo del asma en caso de ser necesario. La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciéndose gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede ser tratada con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Flutiform® para inhalación.

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:

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de Inserto Armonizado para la región de Latino América.
- Aprobación de la Información Prescriptiva del Producto e Información para el Paciente.

**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:** Propionato de fluticasona y fumarato de formoterol dihidratado (50 µg/5 µg, 125 µg/5mcg y 250 µg/10 µg)

**Forma farmacéutica:** Suspensión para inhalación oral en aerosol

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Indicaciones:** Esta combinación de dosis fija de propionato de fluticasona y fumarato de formoterol (Flutiform<sup>®</sup> para inhalación) es indicada para el tratamiento regular del asma cuando es apropiado el uso de un producto combinado (un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada):

- En pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$ 2 inhalados de acción corta “según necesidad”.
  - En pacientes que ya fueron controlados adecuadamente con un corticosteroide inhalado y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada.
- Flutiform<sup>®</sup> 50 microgramos / 5 microgramos y 125 microgramos / 5 microgramos es indicado para adultos y adolescentes de 12 años o más. Flutiform<sup>®</sup> 250 microgramos / 10 microgramos es indicado solo para adultos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los excipientes

**Precauciones y Advertencias:** El tratamiento del asma debe seguir normalmente un programa escalonado, las respuestas de los pacientes deben ser controladas clínicamente y mediante pruebas de función pulmonar.

Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no debe utilizarse para tratar los síntomas agudos del asma para los que se necesita un broncodilatador de acción rápida y corta. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su medicamento disponible para ser utilizado para el alivio en caso de ataque de asma agudo.

El uso profiláctico de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación en asma inducida por ejercicio no ha sido estudiado. Para tal uso, un broncodilatador separado de acción rápida debe ser considerado.

Se les debe recordar a los pacientes que hagan uso de su dosis indicada de mantenimiento de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación, aun cuando estén asintomáticos.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación durante una exacerbación, o si presentan empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Durante el tratamiento con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación pueden producirse eventos adversos serios relacionados con el asma y exacerbaciones. Se les debe pedir a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que acudan a un médico si los síntomas del asma permanecen sin control o si empeoran después del inicio del tratamiento con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación.

Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no debe ser utilizado como el primer tratamiento para el asma.

Si se necesita el uso creciente de broncodilatadores de acción corta para aliviar el asma, si los broncodilatadores de acción corta se vuelven menos eficaces o ineficaces o si persisten los síntomas del asma, el paciente debe ser examinado por su médico lo antes posible ya que cualquiera de ellos puede indicar un deterioro del control del asma y tal vez sea necesario cambiar su tratamiento.

El deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente un riesgo para la vida y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. Debería considerarse la posibilidad de aumentar la terapia con corticosteroides. El paciente también debe ser examinado por un médico cuando la dosis actual de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no ha proporcionado un control adecuado del asma. Se deben considerar otras terapias con corticosteroides.

Una vez que los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación. Es importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis. Debe ser usada la dosis mínima efectiva de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación.

El tratamiento con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no debe interrumpirse de manera brusca en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación. El tratamiento debe ir disminuyéndose bajo la supervisión de un médico.

La exacerbación de los síntomas clínicos del asma puede deberse a una infección bacteriana aguda del tracto respiratorio y es posible que el tratamiento necesite antibióticos apropiados, el aumento de los corticosteroides inhalados y un curso corto de corticosteroides orales. Un broncodilatador inhalado de acción rápida debe ser utilizado como medicación de rescate. Al igual que con todos los medicamentos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

inhalados que contienen corticosteroides, Flutiform<sup>®</sup> para inhalación se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, tuberculosis latente o pacientes con infecciones fúngicas, virales o de otro tipo de las vías aéreas. Cualquier tipo de infección siempre debe ser tratada adecuadamente si se hace uso de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación.

Flutiform<sup>®</sup> para inhalación debe utilizarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no corregida o en pacientes predispuestos a bajos niveles de potasio sérico, la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares severos, tales como enfermedad isquémica cardíaca, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca severa.

La hipopotasemia potencialmente grave puede ser consecuencia de las altas dosis de agonistas  $\beta_2$ . El tratamiento concomitante de agonistas  $\beta_2$  con fármacos que pueden inducir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasémico como por ejemplo, derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, pueden agregar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta_2$ . Se recomienda especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma severo agudo ya que el riesgo asociado puede aumentar por hipoxia y en otras condiciones, cuando aumenta la probabilidad de efectos adversos de hipopotasemia. Se recomienda controlar los niveles de potasio sérico durante estas circunstancias.

Se deberá tener precaución al tratar a pacientes con intervalo QTc prolongado. El formoterol en sí puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

Como para todos los  $\beta_2$  agonistas, se deben considerar los controles adicionales de glucosa en pacientes diabéticos.

Se debe tener cuidado cuando los pacientes pasan a hacer uso de la terapia con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación, sobre todo si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal está alterada a causa de un tratamiento previo con esteroides sistémicos.

Al igual que con otras terapias de inhalación, pueden producirse broncoespasmos paradójicos con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform® para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y debe comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas prescritas durante largos periodos. Es menos probable que estos efectos ocurran con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de comportamiento, tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Es importante, por lo tanto, que el paciente sea examinado periódicamente y que la dosis de corticosteroides inhalados sea reducida a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz del asma. El tratamiento prolongado en pacientes con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda. Los niños y adolescentes <16 años que reciben dosis altas de propionato de fluticasona (habitualmente  $\geq 1000$  microgramos / día) pueden estar en riesgo particular. También se han descrito casos muy raros de supresión suprarrenal y crisis suprarrenal aguda con dosis de propionato de fluticasona entre 500 y menos de 1000 microgramos. Las situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda incluyen trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida de la dosis. Los síntomas que aparecen son habitualmente vagos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, disminución del nivel de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Se debe considerar el tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés o cirugía electiva.

Los beneficios de la terapia inhalada con propionato de fluticasona deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes que son transferidos de esteroides orales pueden permanecer en riesgo de alteración de la reserva suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que necesitaron terapia de altas dosis de corticosteroides de emergencia en el pasado también pueden estar en riesgo. Esta posibilidad de alteración residual deberá siempre tenerse en cuenta en

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

situaciones de emergencia y electivas que probablemente produzcan estrés, y debe considerarse el tratamiento con corticosteroides apropiados. El grado de insuficiencia suprarrenal puede ser que necesite el asesoramiento de especialistas antes de los procedimientos electivos. En situaciones de posible deterioro de la función suprarrenal, la función del eje hipotalámico pituitario adrenocortical (HPA) debe ser monitoreada regularmente.

Existe un mayor riesgo de efectos colaterales sistémicos cuando se combina el propionato de fluticasona con inhibidores potentes del CYP3A4.

El paciente debe ser consciente de que esta inhalación combinada de dosis fija es una terapia profiláctica y como tal tiene que ser utilizada con regularidad incluso en períodos asintomáticos para obtener el máximo beneficio.

El uso de una cámara inhaladora puede conducir a un posible aumento de la deposición pulmonar y un aumento potencial de absorción sistémica y efectos adversos sistémicos.

Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por medio del metabolismo hepático, se puede esperar un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se debe informar a los pacientes que Flutiform<sup>®</sup> para inhalación contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 1,00 mg por pulsación), sin embargo esta cantidad de etanol es insignificante y no representa riesgo para los pacientes.

**La Sala considera que se debe incluir en advertencias: El uso de agentes beta 2 inhalados de acción prolongada esta asociado al incremento de mortalidad en pacientes asmáticos.**

### **Dosificación y Grupo Etario: Posología**

**Para uso por inhalación.**

Los pacientes deben recibir capacitación para el uso del inhalador y su asma debe ser controlada regularmente por un médico, para que la dosis de Flutiform<sup>®</sup> por inhalación que están recibiendo siga siendo la dosis óptima y solamente sea modificada por consejo médico. La dosis debe

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

ajustarse a la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo de los síntomas.

Una vez que se logra controlar el asma con la dosis más baja de Flutiform<sup>®</sup> por inhalación administrado dos veces al día, es necesario revisar el tratamiento y considerar si los pacientes deben ser tratados con un solo corticosteroide inhalado. Como principio general, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Es extremadamente importante la revisión periódica de los pacientes en la fase de disminución de la dosis.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform<sup>®</sup> por inhalación en pacientes con EPOC. Flutiform<sup>®</sup> por inhalación no debe ser utilizado en pacientes con EPOC.

Los pacientes deben recibir la dosis de Flutiform<sup>®</sup> por inhalación que contenga la dosis de propionato de fluticasona adecuada a la gravedad de su enfermedad. Nota: La dosis de Flutiform<sup>®</sup> 50 microgramos / 5 microgramos no es adecuada para adultos y adolescentes con asma severa. Los médicos deben ser conscientes de que, en los pacientes con asma, el propionato de fluticasona es tan eficaz como algunos otros esteroides inhalados cuando se administra aproximadamente la mitad de la dosis total diaria (en microgramos). En caso de que un paciente en particular necesite dosis fuera de los regímenes de dosis recomendados, se le deben prescribir las dosis adecuadas de  $\beta_2$  agonistas y del corticosteroide inhalado en inhaladores separados, o las dosis apropiadas de corticosteroide inhalado solo.

Flutiform<sup>®</sup> para inhalación se administra mediante un inhalador presionando el dosificador presurizado y respirando la dosis medida (pMDI), que también contiene un indicador de dosis integrado. Cada inhalador proporcionará al menos 120 activaciones (60 dosis).

**Sólo para Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 50 mcg/5 mcg**

**Dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad:**

**Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 125 microgramos/5 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.**

**Si el asma del paciente permanece poco controlada, la dosis diaria total de los corticosteroides inhalados se puede aumentar mediante la administración de una dosis mayor de esta combinación de productos -**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

es decir Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos - dos inhalaciones (activaciones) dos veces al día.

**Sólo para adultos:**

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

**Niños menores de 12 años:**

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es limitada. Flutiform<sup>®</sup> para inhalación en cualquier concentración no está recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

**Sólo para Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 125 mcg/5 mcg**

**Dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o más:**

Flutiform<sup>®</sup> 125 mcg/5 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform<sup>®</sup> 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

**Sólo para adultos:**

La dosis diaria total se puede aumentar más si el asma sigue estando mal controlado mediante la administración de la dosis más alta de este producto combinado - es decir Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 250 microgramos/10 microgramos - dos inhalaciones dos veces por día. La concentración más alta está destinada sólo para el uso en adultos, no debe utilizarse en adolescentes a partir de los 12 años.

**Los niños menores de 12 años:**

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación en niños. La experiencia en niños menores de 12 años de edad es limitada. Flutiform<sup>®</sup> para inhalación en cualquier concentración no está

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform® para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

Sólo para Flutiform® para inhalación 250 mcg /10 mcg

**Dosis recomendada para adultos:**

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación - dos inhalaciones dos veces por día normalmente administradas por la mañana y por la tarde.

Los pacientes pueden ser transferidos a la concentración más baja de esta combinación de productos - es decir Flutiform® 125 mcg/5 mcg para inhalación o en última instancia Flutiform® 50 mcg/5 mcg para inhalación - si su asma se controla adecuadamente. La dosis de un paciente debe ajustarse a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas.

**Adolescentes menores de 18 años y niños:**

No existen datos disponibles para esta concentración de Flutiform® para inhalación en niños o adolescentes. La experiencia en niños es limitada. Flutiform® para inhalación en cualquier concentración no está recomendado para ser utilizado en niños menores de 12 años de edad; Flutiform® para inhalación no debe utilizarse en este grupo etario.

Flutiform® 250 mcg/10 mcg para inhalación no se debe utilizar en los adolescentes. Sin embargo, existen menores concentraciones disponibles - es decir, 50 mcg/5 mcg o 125 mcg/ 5 mcg - que se pueden usar en los adolescentes.

Flutiform® inhalador - todas las concentraciones

**Grupos especiales de pacientes:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No existen datos disponibles para el uso de Flutiform® para inhalación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes deben ser periódicamente monitoreados por un médico para asegurarse de ajustar a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz de los síntomas. Como las fracciones de fluticasona y formoterol que llegan a la circulación sistémica se eliminan principalmente por el metabolismo hepático, en los pacientes con insuficiencia hepática grave se puede esperar un aumento de la exposición.

**Información general:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los corticosteroides inhalados solos son la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes.

Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no está destinado para el tratamiento inicial del asma leve. Para los pacientes con asma severa debe establecerse el tratamiento con corticosteroides inhalados antes de recetar un producto combinado de dosis fija.

Los pacientes deben ser conscientes de que Flutiform<sup>®</sup> para inhalación debe ser usado diariamente para obtener el máximo beneficio, incluso en períodos asintomáticos.

Los pacientes que utilizan Flutiform<sup>®</sup> para inhalación no deben usar  $\beta$ 2 agonistas de acción prolongada adicionales por ningún motivo. Si en el período comprendido entre las dosis surgen síntomas de asma, deben tomarse agonistas  $\beta$ 2 inhalados de acción corta para lograr un alivio inmediato.

Para los pacientes que actualmente están recibiendo terapias con dosis medianas a altas de corticosteroides inhalados, y cuya severidad de la enfermedad justifica claramente el tratamiento con dos terapias de mantenimiento, la dosis inicial recomendada es de dos inhalaciones dos veces por día de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación 125 microgramos / 5 microgramos.

El uso de una cámara inhaladora con Flutiform<sup>®</sup> es recomendada para inhalación en pacientes que tienen dificultades para sincronizar la activación del aerosol con la inspiración.

Se debe instruir a los pacientes para el uso y cuidado adecuados de su inhalador y la cámara inhaladora y su técnica debe ser controlada para asegurar la administración óptima del fármaco inhalado en los pulmones.

El reajuste a la dosis efectiva más baja debe realizarse siempre después de la incorporación de la cámara inhaladora.

### Modo de uso

Para garantizar la correcta administración del fármaco, un médico u otro profesional de la salud le debe enseñar al paciente cómo utilizar el inhalador correctamente. El uso correcto del inhalador de dosis medida presurizada (pMDI por su sigla en inglés) es esencial para el éxito del tratamiento.

Se debe aconsejar al paciente para que lea minuciosamente el prospecto que contiene la información para el paciente y siga las instrucciones de uso y los pictogramas que figuran en el prospecto.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El activador tiene un indicador de dosis integrado que cuenta el número de pulsaciones restante. Cuando está llegando a cero, el paciente debe ponerse en contacto con su médico para recibir un inhalador de repuesto. El inhalador no debe ser utilizado después de que el indicador de dosis marque "0".

### Preparación del inhalador

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si el inhalador no se ha utilizado durante 3 o más días, o después de la exposición a condiciones de congelación o refrigeración el inhalador debe ser preparado antes de su uso:

- Retire la cubierta de la boquilla y agite bien el inhalador.
- Accione el inhalador dirigiéndolo lejos del rostro. Este paso debe realizarse 4 veces.
- El inhalador siempre debe agitarse inmediatamente antes de utilizarse. Siempre que sea posible, los pacientes deben permanecer de pie o sentados en posición erguida cuando realizan la inhalación desde el inhalador.

### Pasos a seguir cuando se usa el inhalador:

1. Retire la cubierta de la boquilla y verifique si la boquilla está limpia y libre de polvo y suciedad. El inhalador debe agitarse inmediatamente antes de liberar cada pulsación.
2. Exhale hasta que se sienta cómodo y lo más lenta y profundamente posible.
3. Mantenga el envase en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y coloque los labios alrededor de la boquilla. Mantenga el inhalador en posición vertical con un pulgar en la base de la boquilla y el dedo índice en la parte superior del inhalador. No muerda la boquilla.
4. Al mismo tiempo, respire lenta y profundamente por la boca. Después comience a tomar aire, presione hacia abajo en la parte superior del inhalador para liberar una pulsación y continúe respirando en forma constante y profunda.
5. Los pacientes deben continuar manteniendo la respiración durante el tiempo que les sea cómodo (lo ideal es alrededor de 10 segundos), y luego soltar el aire lentamente. No exhale dentro del inhalador.
6. Mantenga el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto, agite el inhalador y repita los pasos 2 a 5.
7. Después del uso, vuelva a colocar la cubierta de la boquilla.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Importante: No realice los pasos 2 al 5 demasiado rápido.**

**Se puede aconsejar a los pacientes que practiquen su técnica frente a un espejo. Si después de la inhalación aparece un rocío, ya sea en el inhalador o alrededor de la boca, el procedimiento se debe repetir desde el paso 2.**

**Para los pacientes con manos débiles, puede ser más fácil sujetar el inhalador con ambas manos.**

**Por lo tanto, los dedos índices se deben colocar en la parte superior del envase del inhalador y ambos pulgares en la base del inhalador.**

**Los pacientes deben enjuagarse la boca, hacer gárgaras con agua o cepillarse los dientes después de inhalar y escupir los residuos para minimizar el riesgo de candidiasis oral o disfonía.**

#### **Limpieza:**

**Se debe aconsejar a los pacientes que lean el prospecto minuciosamente para ver instrucciones de limpieza:**

**El inhalador debe limpiarse una vez por semana.**

- **Retire la cubierta de la boquilla.**
- **No extraiga el cartucho de la cubierta de plástico.**
- **Limpie el interior y el exterior de la boquilla y la cubierta de plástico con un paño seco.**
- **Vuelva a colocar la cubierta de la boquilla en la posición correcta.**
- **No coloque el envase de metal en el agua.**

**Si un paciente necesita una cámara inhaladora tipo AeroChamber Plus<sup>®</sup>, se le debe aconsejar que lea las instrucciones proporcionadas por el fabricante para asegurarse de que lo utilice, lo limpie y mantenga adecuadamente.**

**Vía de administración: Oral**

#### **Interacciones:**

##### **Interacciones Medicamentosas:**

**No se han realizado estudios formales de interacción de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación con otros fármacos.**

**Flutiform<sup>®</sup> para inhalación contiene cromoglicato de sodio en niveles no farmacológicos.**

**Los pacientes no deben interrumpir ningún fármaco que contenga cromoglicato.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El propionato de fluticasona, un componente individual de Flutiform<sup>®</sup> para inhalación, es un sustrato de CYP 3A4. Los efectos de la administración concomitante a corto plazo de inhibidores potentes del CYP 3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, telitromicina), junto con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación es de menor relevancia clínica, pero deben adoptarse precauciones en el tratamiento a largo plazo y en lo posible debe evitarse la administración conjunta con estos fármacos. Particularmente, la medicación concomitante de ritonavir debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos colaterales de glucocorticoides sistémicos. Falta información acerca de esta interacción de propionato de fluticasona inhalado, pero se espera un importante aumento en los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona. Se han reportado casos de síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.

Los cambios en el ECG y / o la hipopotasemia que pueden resultar de la administración de diuréticos ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser sumamente agravados por los agonistas  $\beta$ , especialmente cuando se supera la dosis recomendada del agonista  $\beta$ . Aunque el significado clínico de estos efectos no se conoce, se recomienda precaución en la administración conjunta de un agonista  $\beta$  con diuréticos ahorradores de potasio.

Los derivados de xantina y glucocorticosteroides pueden añadirse a un posible efecto hipopotasémico de los agonistas  $\beta$ .

Además, la L-dopa, L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos  $\beta$  adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes que son tratados con glucósidos digitálicos.

El fumarato de formoterol, al igual que con otros agonistas  $\beta_2$ , se debe administrar con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

monoaminooxidasa, y durante las dos semanas siguientes después de la interrupción, o de otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc, tales como antipsicóticos (incluyendo fenotiazinas), quinidina, disopiramida, procainamida y antihistamínicos. Los fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Si los fármacos adicionales adrenérgicos se van a administrar por cualquier vía, deben usarse con precaución, porque pueden potenciarse los efectos simpáticos farmacológicamente predecibles de formoterol.

Los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores  $\beta$ ) y fumarato de formoterol pueden inhibir el efecto de los mismos cuando se administran conjuntamente. Los betabloqueantes también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto, los pacientes con asma no deberían ser tratados con bloqueadores  $\beta$  y esto incluye bloqueadores  $\beta$  utilizados como gotas para los ojos para el tratamiento de glaucoma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, por ejemplo, como profilaxis después de infarto de miocardio, es posible que no haya alternativas aceptables para el uso de bloqueadores  $\beta$  en pacientes con asma. En este contexto, podrían considerarse los bloqueadores cardiosselectivos  $\beta$ , aunque se deben administrar con precaución.

**Efectos Adversos:** Las reacciones adversas que se han asociado con Flutiform<sup>®</sup> para inhalación durante el desarrollo clínico se muestran en la tabla que figura a continuación, enumeradas por el sistema de clasificación de órganos. Las siguientes categorías de frecuencia constituyen la base para la clasificación de las reacciones adversas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  y  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $<1/1,000$ ), muy raras ( $<1/10,000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Sistema de clasificación de órganos	Eventos Adversos	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis oral Sinusitis aguda	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Sueños anormales	Raro

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Agitación Insomnio	
	Hiperactividad psicomotora, ansiedad, depresión, agresividad, cambios de comportamiento (principalmente en niños)	No se conoce
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza Temblor Mareo Disgeusia	Poco frecuente
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo	Raro
Trastornos cardíacos	Palpitaciones Extrasístoles ventriculares	Poco frecuente
	Angina de pecho Taquicardia	Raro
Trastornos vasculares	Hipertensión	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Exacerbación del asma Afonía Irritación de la garganta	Poco frecuente
	Disnea Tos	Raro
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuente
	Diarrea Dispepsia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Raro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Edema periférico	Poco frecuente
	Astenia	Raro

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y falta de aliento después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida, y debe tratarse de inmediato. Flutiform<sup>®</sup> para inhalación debe interrumpirse inmediatamente, se debe evaluar al paciente y comenzar una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Ya que Flutiform<sup>®</sup> para inhalación contiene propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, puede presentarse el mismo patrón de efectos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

indeseables como el que se ha informado para estas sustancias. Los siguientes efectos adversos se asocian con propionato de fluticasona y fumarato de formoterol, pero no se han visto durante el desarrollo clínico de Flutiform® para inhalación:

**Propionato de fluticasona:** Reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, angioedema, (principalmente facial y orofaríngeo), reacciones anafilácticas. Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis elevadas prescritas durante periodos prolongados. Estos pueden incluir el síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, trastornos del sueño, contusión, atrofia de la piel y susceptibilidad a las infecciones. La capacidad de adaptarse al estrés podría verse afectada. Sin embargo, es menos probable que ocurran los efectos sistémicos descritos con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados puede causar supresión suprarrenal clínicamente significativa y crisis suprarrenal aguda. La administración adicional de corticosteroides sistémicos puede ser necesaria durante períodos de estrés (trauma, cirugía, infección).

**Fumarato de formoterol:** Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema), prolongación del intervalo QTc, hipopotasemia, náuseas, mialgia, aumento de los niveles de lactato en sangre. El tratamiento con  $\beta$ 2 agonistas tal como formoterol puede dar como resultado un aumento en los niveles de insulina en sangre, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que utilizan el cromoglicato de sodio inhalado como un ingrediente activo. Aunque Flutiform® para inhalación contiene sólo una baja concentración de cromoglicato de sodio como excipiente, se desconoce si las reacciones de hipersensibilidad son dosis dependientes.

En el caso improbable de una reacción de hipersensibilidad a Flutiform® para inhalación, el tratamiento debe iniciarse de acuerdo con el tratamiento estándar para cualquier otra reacción de hipersensibilidad, que puede incluir el uso de antihistamínicos y otros tratamientos según se requiera. Es posible que Flutiform® para inhalación deba interrumpirse

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

en forma inmediata y que deba comenzarse un tratamiento alternativo del asma en caso de ser necesario.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciéndose gárgaras o enjuagándose la boca con agua o cepillándose los dientes después de usar el producto. La candidiasis sintomática puede ser tratada con terapia antifúngica tópica mientras se continúa el tratamiento con Flutiform® para inhalación.

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

**Norma Farmacológica: 16.2.0.0.N70**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir incluyendo la advertencia recomendada y reenviar los documentos para su evaluación.

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

### **3.1.4.6. NORAVER GRIPA FAST NOCHE®**

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

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

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a cualquier componente del producto manifestadas por: Asma, broncoespasmo,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. No usar en menores de 12 años ni en personas que sufran de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, obstrucción de la vía urinaria, hiperplasia prostática, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, porfiria, desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos, enfermedad cardiovascular, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, estenosis pilórica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No tomar este medicamento si ha tomado en las últimas semanas inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o digitálicos, cirugía derivación arterial coronaria (bypass), Insuficiencia cardíaca congestiva.

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

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

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

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Vía de administración: Oral

Interacciones: El uso simultáneo del Ibuprofeno con el acetaminofén puede aumentar el riesgo de eventos adversos renales. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando su potencial toxicidad. El Ibuprofeno puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, e incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glicósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con el uso concomitante de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ciclosporina, tacrolimus o diuréticos, y también se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, beta bloqueadores y diuréticos. Puede aumentar el efecto de la fenitoína y las sulfonilúreas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos. El uso concomitante de los AINEs y la warfarina esta asociado con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal comparados con el uso de cada principio activo por separado.

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

Dextrometorfano: Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

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

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de posología.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescribir.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto para la revisión detallada de éste tipo de asociaciones con antitusivos, en cumplimiento a lo estipulado en la Norma Farmacológica: 16.1.0.0.N90

### 3.1.4.7. OXIMUM®

Expediente : 20065821  
Radicado : 2013093621  
Fecha : 21/08/2013  
Interesado : Euroetika LTDA  
Fabricante : Laboratorios Q Pharma S.L

Composición:

DESCRIPCION	CANTIDAD (sobre)
-------------	------------------

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

L-Carnitine tartrate	1088,534 (equivalente a 750 mg de L-Carnitine)
Acido L-ascorbico (vit C)	36.735 (eq. A 30mg de acido ascorbico)
Citrato de Zinc	16.015 eq a 5Mg de zinc
Vitamina E (DL- $\alpha$ -tocoferil acetato)	13.187( eq. a 5 mg de vitamina E)
Coenzima Q10	10mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	0.6mg (eq 0.5 $\mu$ g de Vitamina B12)
Acido folico	0.12 mg
Selenito de sodio	0.055mg(eq. 0.025 de selenio)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Infertilidad masculina asociada a Astenozoospermia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes

Dosificación y Grupo Etario: Dos sobres al día 1 en la mañana y uno en la noche.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No existe ninguna interacción conocida entre los componentes de Androferti con medicamentos. No obstante debe consultar con su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Efectos Adversos: Ninguna conocida

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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que a la luz de la información presentada no hay evidencia clínica de la real utilidad del producto de la referencia en la indicación propuesta, dado que no hay datos concluyentes sobre la mejoría de la infertilidad masculina con este producto.

**3.1.4.8. MONTELUKAST 4 mg + LEVOCETIRIZINA 1.25 mg TABLETAS  
MONTELUKAST 5 mg + LEVOCETIRIZINA 2.5 mg TABLETAS  
MONTELUKAST 10 mg + LEVOCETIRIZINA 5 mg TABLETAS**

Expediente : 20059811  
Radicado : 2013025782/2013095787  
Fecha : 26/08/2013  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano La Francol S.A.S

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006568, en el sentido de desistir del trámite.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento de la aprobación del inserto para el producto de la referencia y procede de conformidad.

**3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**

**3.1.5.1. ADASUVE®**

Expediente : 20066635  
Radicado : 2013102080  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Ferrer Internacional, S.A.  
Fabricante : Ferrer Internacional, S.A.

Composición: Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Adasuve está indicado para el control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los pacientes deben recibir tratamiento regular inmediatamente después de controlar los síntomas de agitación aguda.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a la amoxapina. Pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p.ej., sibilancias) o con enfermedad activa de las vías respiratorias (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC)

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

Es importante un uso correcto del inhalador Adasuve para la administración de la dosis completa de loxapina.

Los profesionales sanitarios se asegurarán de que el paciente utiliza el inhalador adecuadamente.

Adasuve puede tener una eficacia limitada en los pacientes que están tomando medicamentos concomitantes, principalmente otros antipsicóticos.

Broncoespasmo: En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con asma o EPOC, se ha observado broncoespasmo con mucha frecuencia. Cuando se produjo, normalmente se notificó en los 25 minutos posteriores a la dosis. En consecuencia, se vigilará convenientemente a los pacientes tratados con Adasuve tras la administración de la dosis. Adasuve no se ha estudiado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Si se produce broncoespasmo tras el tratamiento con Adasuve, se puede tratar con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida, por ejemplo salbutamol. Adasuve no se volverá a administrar a pacientes que hayan desarrollado algún signo/síntoma respiratorio.

Hipoventilación: Dados los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de la loxapina, Adasuve se usará con precaución en los pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo los pacientes con descenso en el nivel de consciencia o pacientes con depresión del SNC por alcoholismo u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia: Adasuve no se ha estudiado en pacientes ancianos, incluidos los pacientes con psicosis relacionada con demencia. En los estudios clínicos realizados con medicamentos antipsicóticos atípicos y convencionales se ha demostrado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte frente a los tratados con placebo. Adasuve no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Síntomas extrapiramidales: Los síntomas extrapiramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. Adasuve se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extrapiramidales.

Discinesia tardía: Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con loxapina debe considerarse la interrupción del mismo. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y signos de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta sin razón aparente sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con Adasuve.

Hipotensión: Se ha referido hipotensión leve en ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes agitados tratados con Adasuve. Si se requiere la administración de vasopresores, se prefiere utilizar noradrenalina o fenilefrina. No se recomienda el uso de adrenalina, ya que la estimulación de los beta-adrenoceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoceptores inducido por loxapina

Cardiovasculares: No se dispone de datos sobre el uso de Adasuve en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensores).

#### Intervalo QT

La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada a una dosis única de Adasuve. Se debe actuar con precaución cuando Adasuve se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Se desconoce el posible riesgo de prolongación de QTc tras varias dosis y la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc.

#### Crisis/Convulsiones

La loxapina se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de convulsiones, ya que disminuye el umbral de las convulsiones. Se han referido crisis en pacientes tratados con loxapina oral a niveles de dosis antipsicóticas y se pueden producir en pacientes epilépticos, incluso aunque se mantenga la terapia con fármacos anticonvulsivos de rutina.

**Actividad anticolinérgica:** Dada la acción anticolinérgica, Adasuve se administrará con precaución en pacientes con glaucoma o tendencia a retención de orina, en particular con la administración concomitante de medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico.

**Intoxicación o enfermedad física (delirio):** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Adasuve en pacientes con agitación por intoxicación o enfermedad física (delirio). Adasuve se utilizará con precaución en pacientes intoxicados o con delirio

**Dosificación y Grupo Etario:** Adasuve sólo se administrará en un contexto hospitalario y bajo la supervisión de un profesional sanitario.

#### Posología

La dosis inicial recomendada de Adasuve es 9,1 mg. En caso necesario, se puede administrar una segunda dosis a las 2 horas de la primera. No se administrarán más de dos dosis.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se puede administrar una dosis menor, de 4,5 mg, si el paciente no toleró la primera dosis de 9,1 mg o si el médico decide que una dosis menor es más adecuada.

El paciente debe estar en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas del broncoespasmo.

#### Ancianos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Adasuve en pacientes mayores de 65 años de edad. No se dispone de datos.

#### Insuficiencia renal y/o hepática

Adasuve no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se dispone de datos.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Adasuve en niños (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos.

Vía de Administración: Vía inhalatoria.

Interacciones: No se han realizado estudios formales de las interacciones.

Potencial de que Adasuve afecte a otros medicamentos

No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). El potencial de que la loxapina y sus metabolitos (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina y N-óxido de loxapina) inhiban el metabolismo de fármacos mediado por CYP450 se ha investigado in vitro para las CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. No se observó inhibición significativa.

La administración concomitante de benzodiazepinas u otros hipnosedantes o depresores respiratorios se puede asociar a una sedación excesiva y a depresión o fallo respiratorio. Si se considera necesario administrar benzodiazepinas además de loxapina, se vigilará que no se produzca una sedación excesiva o hipotensión ortostática en los pacientes.

Se recomienda actuar con precaución si se combina loxapina con otros medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, antidepresivos tricíclicos o

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina.

En estudios in vitro se ha indicado que loxapina no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero sí la inhibe. No obstante, a concentraciones terapéuticas no se cree que inhiba el transporte mediado por la P-gp de otros medicamentos de un modo clínicamente significativo.

Dado que los principales efectos de loxapina son sobre el SNC, Adasuve se utilizará con precaución en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. El uso de loxapina en pacientes con intoxicación por alcohol o medicamentos (prescritos o ilícitos) no se ha evaluado. La loxapina puede producir depresión respiratoria grave si se combina con otros depresores del SNC

Potencial de que otros medicamentos afecten a Adasuve

La loxapina es un sustrato de las monooxigenasas que contienen flavina (FMO) y de varias isoenzimas del citocromo CYP450. Por tanto, el riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoforma individual es limitado. Se debe actuar con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos inhibidores o inductores de estas enzimas, en concreto si se sabe que el medicamento concomitante inhibe o induce varias de las enzimas implicadas en el metabolismo de la loxapina. Dichos medicamentos pueden modificar la eficacia y la seguridad de Adasuve de un modo irregular. Si es posible, se evitará el uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino, propranolol y refecoxib)

Efectos Adversos: En estudios con pacientes agitados se notificó broncoespasmo como una reacción adversa infrecuente pero grave, mientras que en pacientes con enfermedad activa de las vías respiratorias, fue frecuente y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Adasuve fueron disgeusia, sedación/somnolencia y mareos (los mareos fueron más habituales tras el tratamiento con placebo que con loxapina)

Condición de Venta: Control especial y Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva forma farmacéutica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de inserto versión 1 de Agosto de 2013.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera inadecuada la forma farmacéutica para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el balance riesgo/beneficio es desfavorable en cuanto al riesgo de broncoespasmo inducido por el medicamento. Adicionalmente, existen alternativas terapéuticas de fácil administración, mayor seguridad y velocidad de respuesta comparable.

### 3.1.5.2. IBUPROFENO, FENILEFRINA CLORHIDRATO, CAFEÍNA ANHIDRA, DESLORATADINA

Expediente : 20066051  
Radicado : 2013096180  
Fecha : 27/08/2013  
Interesado : Novamed S.A.  
Fabricante : C.I. FARMACAPSULAS S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400 mg de ibuprofeno + 20 mg de fenilefrina clorhidrato + 2.5 mg de desloratadina + 30 mg de cafeína anhidra

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. No

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

deberá usarse en pacientes con síndrome de pólipos nasales, angioedema o reactividad broncoespasmódica al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardiacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardiacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción.). También está absolutamente contraindicada durante el parto; ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Tomar una tableta cada 12 horas.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Interacciones de desloratadina:

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.

Interacciones de fenilefrina:

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

#### Interacciones de ibuprofeno:

El uso simultáneo con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos. La administración junto con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso junto con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de éstos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad.

#### Interacciones de cafeína:

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad. El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos. El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

#### Efectos Adversos:

##### Efectos adversos con desloratadina:

La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %)

Efectos adversos con fenilefrina:

Signos de sobredosis: taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

Efectos adversos con ibuprofeno:

Epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación. Mareos, rash, prurito, tinnitus, disminución del apetito, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal.

Efectos adversos con cafeína:

Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.

**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 recubierta contiene 400 mg de ibuprofeno + 20 mg de fenilefrina clorhidrato + 2.5 mg de desloratadina + 30 mg de cafeína anhidra

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común**

**Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los componentes de la formulación. No debe suministrarse este producto simultáneamente con IMAO, ni debe usarse en sintomatología del tracto respiratorio bajo en prematuros o recién nacidos. No deberá usarse en pacientes con síndrome de pólipos nasales, angioedema o reactividad broncoespasmódica al ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Cuando se administra por vía intravenosa, la fenilefrina está completamente contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto; ya que se puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de sangre. La fenilefrina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La fenilefrina está relativamente contraindicada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arterioesclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tiene hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas.**

**Dosificación y Grupo Etario: Adultos y Niños mayores de 12 años: Tomar una tableta cada 12 horas.**

**Vía de administración: Oral**

**Interacciones:**

**Interacciones de desloratadina:**

**No se han observado interacciones clínicamente relevantes en co-administración conjunta con eritromicina o ketoconazol. No potencia los efectos del alcohol sobre el comportamiento.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **Interacciones de fenilefrina:**

El uso simultáneo con anestésicos orgánicos por inhalación (cloroformo, ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano) puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares severas. Se reduce el efecto de drogas antihipertensivas y de diuréticos empleados como antihipertensivos. El uso junto con aminoglucósidos digitálicos o levodopa también aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La oxitocina, dihidroergotamina y ergometrina pueden ocasionar un aumento de la vasoconstricción. Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la fenilefrina. El uso simultáneo de hormonas tiroideas puede aumentar los efectos de la hormona o de la fenilefrina. Puede reducir los efectos antianginosos de los nitratos.

#### **Interacciones de ibuprofeno:**

El uso simultáneo con paracetamol puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos. La administración junto con corticoides o alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso junto con hipoglucemiantes orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de éstos, ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, y posiblemente también debido al desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas. La asociación con probenecid puede disminuir su excreción y aumentar la concentración sérica potenciando su eficacia o aumentando el potencial de toxicidad.

#### **Interacciones de cafeína:**

La adenosina es antagonizada por la cafeína, de modo que en la coadministración se pueden requerir mayores cantidades de adenosina para asegurar su efectividad. El uso concurrente con barbituratos o primidona puede aumentar el metabolismo de la cafeína por mecanismo de inducción microsomal hepática. Adicionalmente el uso de cafeína puede disminuir las acciones hipnóticas o antiepilépticas de los barbituratos. El uso concurrente de agentes bloqueadores betaadrenérgicos produce inhibición mutua de las acciones farmacológicas de cada uno de los principios activos.

El uso concurrente de suplementos de calcio es inhibido cuando la cafeína se administra en dosis excesivas.

#### **Efectos Adversos:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **Efectos adversos con desloratadina:**

La incidencia global de los acontecimientos adversos en niños de 2 a 11 años de edad fue similar en los grupos de medicación activa en jarabe vs. placebo. En bebés y niños de edades comprendidas entre 6 y 23 meses, los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados por encima del grupo placebo fueron diarrea (3,7 %), fiebre (2,3 %) e insomnio (2,3 %). A la dosis recomendada, en ensayos clínicos que involucraban a adultos y adolescentes en una serie de indicaciones que incluían rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica, se comunicaron reacciones adversas en un 3 % de pacientes más que en los tratados con placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados con una incidencia superior al grupo placebo fueron cansancio (1,2 %), sequedad de boca (0,8 %) y cefalea (0,6 %)

#### **Efectos adversos con fenilefrina:**

**Signos de sobredosis:** taquicardia, palpitaciones, cefalea, hormigueo en manos y pies, vómitos. Pueden aparecer como efectos secundarios: mareos, nerviosismo, temblor, disnea, debilidad no habitual.

#### **Efectos adversos con ibuprofeno:**

Epigastralgia, pirosis, diarrea, distensión abdominal, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, constipación. Mareos, rash, prurito, tinnitus, disminución del apetito, edema, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, sangre oculta en materia fecal.

#### **Efectos adversos con cafeína:**

Vértigo, irritación gastrointestinal, insomnio, náuseas, vómito, nerviosismo, taquicardia, temblor.

**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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.1.5.3. TIOCOLFEM<sup>®</sup> GEL

Expediente : 20066007  
Radicado : 2013095896 / 13076773  
Fecha : 27/08/2013  
Interesado : Galeno Química S.A

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen tiocolchicósido 0,25 g + ibuprofeno 1 g+ salicilato de metilo 6 g.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tiocolfen<sup>®</sup> Gel, está indicado en el tratamiento tópico del dolor e inflamación para el alivio local de síntomas asociados a espasmos dolorosos musculoesqueléticos, dolor de espalda, dolor muscular, esguinces, torceduras, tortícolis u otras contracturas y lesiones de origen deportivo.

Contraindicaciones: Ibuprofeno: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Hipersensibilidad a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), asma, rinitis o urticaria. No utilizar sobre quemaduras solares.

Tiocolchicósido: Hipersensibilidad a tiocolchicósido, lactancia.  
Salicilato de Metilo: Hipersensibilidad a la molécula. No se debe aplicar sobre heridas o mucosas.

Precauciones: Aplique el gel con un suave masaje solamente. Lavar las manos inmediatamente después de su uso. No deberán usarse vendajes oclusivos. Descontinúe sus uso si aparece irritación de la piel. Evite el contacto con los ojos, mucosas o sobre piel con lesiones abiertas.

No exceder la dosis prescrita. Para uso externo exclusivamente. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas persisten consulte a su médico. No utilice Tiocolfen<sup>®</sup> gel, si es alérgico al ibuprofeno y/o a tiocolchicósido, o cualquiera de los ingredientes de la formula, aspirina o cualquier otro analgésico.

Si los síntomas persisten más de 7 días o se produce irritación o el cuadro clínico empeora, deberá evaluarse la situación clínica del paciente.

Carcinogenicidad / Mutagenicidad

Estudios a largo plazo, adecuados y bien controlados no se han llevado a cabo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Advertencias:

- Uso en el embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios de toxicidad realizados con ibuprofeno y a pesar de no detectarse efectos teratógenos luego de la administración del ibuprofeno y al ser de administración tópica cutánea, la absorción sistémica es muy baja, no debe utilizarse durante el embarazo, salvo criterio médico. Los estudios efectuados en animales con tiocolchicósido no han evidenciado teratogenicidad; en la práctica clínica no hay datos suficientes para evaluar un posible efecto nocivo cuando se administra durante el embarazo, en consecuencia no se recomienda su uso en embarazadas.

Lactancia

Ibuprofeno alcanza concentraciones en leche materna, aunque inapreciables y no es de esperar efectos indeseables en el lactante. Tiocolchicósido no se recomienda durante la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la incluir en normas farmacológicas 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 anexar información que evidencie la eficacia del producto en la forma farmacéutica solicitada, por cuanto se trata de un agente de acción central en su componente relajante (tiocolchicósido), para el cual la vía de administración no es la adecuada.

#### 3.1.5.4. TIOLCOLSID<sup>®</sup> GEL

Radicado : 2013102924  
Expediente : 20066720  
Fecha : 11/09/2013  
Interesado : Galeno Quimica S.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen tiocolchicósido 0,25 g + salicilato de metilo 6 g.

Forma farmacéutica: Gel.

Indicaciones: Tiocolsid<sup>®</sup> Gel, está indicado para el alivio local de síntomas asociados a espasmos dolorosos musculoesqueléticos, dolor de espalda, dolor muscular, esguinces, torceduras, tortícolis u otras contracturas y lesiones de origen deportivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad reconocida a las sustancia activas (Tiocolchicósido o salicilato de metilo) o alguno de los componentes de la formula, lactancia. No se debe usar en mucosas o heridas

Precauciones: Aplique el gel con un suave masaje solamente. Lavar las manos inmediatamente después de su uso. No deberán usarse vendajes oclusivos. Descontinúe sus uso si aparece irritación de la piel. Evite el contacto con los ojos, mucosas o sobre piel con lesiones abiertas.

No exceder la dosis prescrita. Para uso externo exclusivamente. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Si los síntomas persisten consulte a su médico. No utilice Tiocolsid<sup>®</sup> Gel, si es alérgico al Tiocolchicósido y/o salicilato de metilo, o cualquiera de los ingredientes de la formula, aspirina o cualquier otro analgésico.

Si los síntomas persisten más de 7 días o se produce irritación o el cuadro clínico empeora, deberá evaluarse la situación clínica del paciente.

Advertencias: Embarazo

Los estudios efectuados en animales con Tiocolchicósido no han evidenciado teratogenicidad; en la práctica clínica no hay datos suficientes para evaluar un posible efecto nocivo cuando se administra durante el embarazo, en consecuencia no se recomienda su uso en embarazadas.

Lactancia

Tiocolchicósido no se recomienda durante la lactancia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir en normas farmacológicas 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 anexar información que evidencie la eficacia del producto en la forma farmacéutica solicitada, por cuanto se trata de un agente de acción central en su componente relajante (tiocolchicósido), para el cual la vía de administración no es la adecuada.

**3.1.5.5. DEXLOPRAL® 30mg  
DEXLOPRAL® 60mg**

Expediente : 20066787  
Radicado : 2013103732  
Fecha : 12/09/2013  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda  
Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsula con gránulos gastroresistentes de liberación dual

Indicaciones: Esofagitis erosiva

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

Precauciones y advertencias:

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

Atazanavir: No se recomienda el uso concomitante con atazanavir.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

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

Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática no erosiva: 30 mg (1 comprimido de Dexlan 30) vía oral diarios durante 4 semanas. En casos recidivantes puede incrementarse la dosis a 30 mg vía oral cada doce horas.  
Esofagitis erosiva tratamiento curativo: 60 mg (1 cápsula de Dexlan 60) vía oral, una vez al día, durante hasta 8 semanas.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Efectos Adversos:

Reacciones adversas graves:

- Reacciones anafilácticas: Se han reportado reacciones anafilácticas e incluso shock anafiláctico en la experiencia posterior a la comercialización de Dexlansoprazol. La frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol no han sido determinadas.
- Reacciones de hipersensibilidad: Su incidencia es menor al 2% de los pacientes que reciben Dexlansoprazol.
- Fracturas: Se ha observado un posible incremento en el riesgo de fracturas de muñeca, cadera y columna vertebral asociados con el uso de IBP, especialmente en aquellos pacientes que reciben altas dosis, por un período prolongado y que superan los 50 años de edad.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Síndrome de Stevens-Johnson: Durante la experiencia posterior a la comercialización se ha observado la aparición de Síndrome de Stevens-Johnson, en algunas ocasiones fatal. No se ha establecido la frecuencia ni la relación causal de este efecto.
- Se han reportado casos de Necrosis epidérmica tóxica, en algunos fatal, durante la experiencia posterior a la comercialización. No ha sido determinada la frecuencia y la causalidad de Dexlansoprazol.

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

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

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

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas, 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 comparativos de su propia formulación con un estándar de referencia, que confirmen el comportamiento cinético dual del dexlanzoprazol.

### 3.1.5.6. NITROPRUSIATO DE SODIO

Expediente : 20066854  
Radicado : 2013104468  
Fecha : 13/09/2013  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Instituto Biológico Contemporaneo S.A

Composición: Nitroprusiato de sodio 50 mg.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Tratamiento de las crisis hipertensivas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con daño en la función renal o hepática.
- Hipotiroidismo o hipotemia
- Pacientes ancianos
- Embarazo y lactancia.

Precauciones:

- Solo debe administrarse en perfusión IV, con una solución de dextrosa al 5%. No emplear ninguna otra sustancia en la solución.
- No inyectar directamente la solución concentrada
- Mantener la solución concentrada y la solución para perfusión IV protegidas de la luz envolviendo inmediatamente los frascos en material opaco.
- Monitorizar constantemente la presión sanguínea (cada 5 minutos al comienzo de la infusión y después cada 15 minutos).
- Controlar la frecuencia cardíaca, el equilibrio ácido-base y la concentración sanguínea de cianuros. En presencia de insuficiencia renal y/o hepática, o cuando el tratamiento sea superior a los 3 días o las dosis superen los 4 mcg/kg/minuto, se controlarán los niveles sanguíneos de tiocianatos.
- Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto del nitroprusiato de sodio que los normotensos. También son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio aquellos pacientes que están recibiendo antihipertensivos. En estos casos, se debe reducir la dosis de nitroprusiato.
- Excepto en tratamientos breves y en bajas tasas de infusión (<2 µg/kg/minuto), la inyección de nitroprusiato de sodio da lugar a importantes cantidades de ion cianuro, que puede alcanzar niveles tóxicos y

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

potencialmente letales. Por ello, si la presión arterial no obtuviera un adecuado control transcurridos 10 minutos de infusión con 8 µg/kg/minuto, se debe interrumpir la infusión.

- Cuando se utiliza nitroprusiato de sodio (o cualquier otro vasodilatador) para controlar la hipotensión durante la anestesia, la capacidad del paciente para compensar la anemia o la hipovolemia puede verse reducida. Debido a ello, antes de administrar nitroprusiato de sodio se debería corregir dentro de lo posible la anemia o la hipovolemia.

#### Advertencias:

- La interrupción brusca de la infusión podría producir una hipertensión de rebote. Interrumpirla de forma progresiva en 15-30 minutos.
- Si el descenso de la presión sanguínea es demasiado rápido, pueden observarse los síntomas típicos de la hipotensión que desaparecen gradualmente al disminuir la velocidad de infusión y de forma total al interrumpirla. Si éstos se mantuvieran en pacientes no adecuadamente monitorizados, podrían aparecer lesiones isquémicas irreversibles; debido a ello, la administración de nitroprusiato debe ser obligatoriamente supervisada por personal especializado y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial.
- El cianuro y el tiocianato son productos derivados del metabolismo del nitroprusiato; el primero puede producir manifestaciones de anoxia histotóxica, y el tiocianato puede inhibir la capacidad de concentración de yodo de la glándula tiroides y producir síntomas de hipotiroidismo, que podrían empeorar el estado de los pacientes afectados de esta alteración. Dado que el tiocianato inhibe el consumo y la unión de yodo, se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo y en los que padecen insuficiencia renal grave.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Grupo Etario:

Adultos y población pediátrica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dosificación:** La dosificación se ajustará en cada caso por parte del médico, de acuerdo con el efecto hipotensor deseado, controlándose éste mediante determinaciones frecuentes de la presión sanguínea.

A pacientes no tratados con otro hipotensor, se les puede administrar una dosis inicial de 0,5 a 1,5 mcg por kg y por minuto. La dosis promedio posterior es de 3 mcg/kg de peso corporal y por minuto.

No se deben administrar más de 8 µg/kg y por minuto.

**Vía de Administración:** Intravenosa

**Interacciones:** El nitroprusiato de sodio es totalmente incompatible con otros medicamentos, por lo que siempre deberá administrarse de forma aislada. No se debe administrar directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido con una solución de suero glucosado.

**Efectos Adversos:** Han sido reportadas con una frecuencia entre el 1 al 10% de los pacientes que reciben nitroprusiato: nerviosismo, agitación, desorientación, hipotensión, palpitations, dolor precordial, bradicardia, náusea, vomito, dolor abdominal.

Con una frecuencia entre el 0.1 al 1%: hipotiroidismo, acidosis metabólica, visión borrosa, tinnitus, disnea, debilidad.

**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:

- Aprobación de la forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación y grupo etario.
- Aprobación de condición de venta.

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Composición:** Cada vial contiene Nitroprusiato de sodio 50 mg.

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado

**Indicaciones:** Tratamiento de las crisis hipertensivas.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con daño en la función renal o hepática.
- Hipotiroidismo o hipotemia
- Pacientes ancianos
- Embarazo y lactancia.

**Precauciones:**

- Solo debe administrarse en perfusión IV, con una solución de dextrosa al 5%. No emplear ninguna otra sustancia en la solución.
- No inyectar directamente la solución concentrada
- Mantener la solución concentrada y la solución para perfusión IV protegidas de la luz envolviendo inmediatamente los frascos en material opaco.
- Monitorizar constantemente la presión sanguínea (cada 5 minutos al comienzo de la infusión y después cada 15 minutos).
- Controlar la frecuencia cardiaca, el equilibrio ácido-base y la concentración sanguínea de cianuros. En presencia de insuficiencia renal y/o hepática, o cuando el tratamiento sea superior a los 3 días o las dosis superen los 4 mcg/kg/minuto, se controlarán los niveles sanguíneos de tiocianatos.
- Los pacientes hipertensos son más sensibles al efecto del nitroprusiato de sodio que los normotensos. También son más sensibles al efecto hipotensor del nitroprusiato de sodio aquellos pacientes que están recibiendo antihipertensivos. En estos casos, se debe reducir la dosis de nitroprusiato.
- Excepto en tratamientos breves y en bajas tasas de infusión (<2 µg/kg/minuto), la inyección de nitroprusiato de sodio da lugar a importantes cantidades de ion cianuro, que puede alcanzar niveles tóxicos y potencialmente letales. Por ello, si la presión arterial no

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

obtuviera un adecuado control transcurridos 10 minutos de infusión con 8 µg/kg/minuto, se debe interrumpir la infusión.

- Cuando se utiliza nitroprusiato de sodio (o cualquier otro vasodilatador) para controlar la hipotensión durante la anestesia, la capacidad del paciente para compensar la anemia o la hipovolemia puede verse reducida. Debido a ello, antes de administrar nitroprusiato de sodio se debería corregir dentro de lo posible la anemia o la hipovolemia.

#### Advertencias:

- La interrupción brusca de la infusión podría producir una hipertensión de rebote. Interrumpirla de forma progresiva en 15-30 minutos.
- Si el descenso de la presión sanguínea es demasiado rápido, pueden observarse los síntomas típicos de la hipotensión que desaparecen gradualmente al disminuir la velocidad de infusión y de forma total al interrumpirla. Si éstos se mantuvieran en pacientes no adecuadamente monitorizados, podrían aparecer lesiones isquémicas irreversibles; debido a ello, la administración de nitroprusiato debe ser obligatoriamente supervisada por personal especializado y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial.
- El cianuro y el tiocianato son productos derivados del metabolismo del nitroprusiato; el primero puede producir manifestaciones de anoxia histotóxica, y el tiocianato puede inhibir la capacidad de concentración de yodo de la glándula tiroides y producir síntomas de hipotiroidismo, que podrían empeorar el estado de los pacientes afectados de esta alteración. Dado que el tiocianato inhibe el consumo y la unión de yodo, se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo y en los que padecen insuficiencia renal grave.

#### Dosificación y Grupo Etario:

##### Grupo Etario:

Adultos y población pediátrica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dosificación:** La dosificación se ajustará en cada caso por parte del médico, de acuerdo con el efecto hipotensor deseado, controlándose éste mediante determinaciones frecuentes de la presión sanguínea.

A pacientes no tratados con otro hipotensor, se les puede administrar una dosis inicial de 0,5 a 1,5 mcg por kg y por minuto. La dosis promedio posterior es de 3 mcg/kg de peso corporal y por minuto.

No se deben administrar más de 8 µg/kg y por minuto.

**Vía de Administración:** Intravenosa

**Interacciones:** El nitroprusiato de sodio es totalmente incompatible con otros medicamentos, por lo que siempre deberá administrarse de forma aislada. No se debe administrar directamente, sino en forma de infusión intravenosa diluido con una solución de suero glucosado.

**Efectos Adversos:** Han sido reportadas con una frecuencia entre el 1 al 10% de los pacientes que reciben nitroprusiato: nerviosismo, agitación, desorientación, hipotensión, palpitaciones, dolor precordial, bradicardia, náusea, vomito, dolor abdominal.

Con una frecuencia entre el 0.1 al 1%: hipotiroidismo, acidosis metabólica, visión borrosa, tinitus, disnea, debilidad.

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

**Norma Farmacológica:** 7.3.0.0.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.

### **3.1.5.7. CLOB-X SPRAY 0.05%**

Expediente : 20067177  
Radicado : 2013106877  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratorios Galderma

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada 1 g de solución en spray cutáneo contiene propionato de clobetasol 500 µg

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Terapia corticoide de la piel.

Clobex ® Spray 0,05% es un corticosteroide super potente, indicado para el tratamiento tópico de psoriasis de placa moderada a severa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, dermatitis perioral, acné rosácea, tuberculosis cutánea, enfermedades virales y fungosas de la piel, dermatitis en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y erupciones por el pañal.

Precauciones: Efectos sobre el sistema endocrino:

Clobetasol propionato es un corticoide altamente potente que se ha visto, suprime el eje HPA a las dosis más bajas testeadas.

La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede producir una supresión reversible del eje HPA con el riesgo potencial de insuficiencia clínica de glucocorticoides. Esto puede ocurrir durante el tratamiento o incluso más allá del retiro del corticosteroide tópico.

En estudios realizados para evaluar el potencial de supresión del eje HPA, usando el Test de estimulación de Cosintropina, se observaron tasas de supresión que fueron comparables después de 2 y 4 semanas de administración dos veces al día (19% y 15-20%, respectivamente), en pacientes adultos con psoriasis de placa moderada a severa (> 20% superficie corporal). En estos estudios, la supresión del eje HPA se definió como un nivel de cortisol sérico < 18ug/dL 30 minutos después de la estimulación con cosintropina.

Debido al potencial de absorción sistémica, el uso de corticosteroides tópicos puede requerir que los pacientes sean evaluados periódicamente por el riesgo de supresión del eje HPA.

Los factores que predisponen a un paciente que usa corticosteroides tópicos de sufrir supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides más potentes, la aplicación sobre áreas extensas de la piel, el uso por períodos prolongados, el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

uso bajo oclusión, el uso en zonas de la piel cuya barrera está alterada y el uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Una prueba de estimulación con ACTH puede ser útil para evaluar la supresión del eje HPA. Si se documenta supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente la droga, reducir la frecuencia de aplicación, o sustituir por un esteroide menos potente. Las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal puede requerir el uso de corticosteroides sistémicos complementarios. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida y completa luego de la suspensión de los corticoides tópicos.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos pudiera resultar en síndrome de Cushing, hiperglicemia y el desenmascaramiento de diabetes mellitus latente.

El uso de más de un producto que contenga corticosteroides puede, al mismo tiempo, aumentar la exposición total de corticosteroides sistémicos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica del uso de los corticosteroides tópicos

Advertencias: Los pacientes deben ser advertidos de utilizar Clob-x spray 0,05% el menor tiempo posible que les permita alcanzar el efecto deseado.

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años debido a que la seguridad no ha sido establecida y debido a las altas tasas de supresión del eje HPA observadas con clobetasol propionato en formulaciones tópicas.

Limitaciones de uso:

- Clob-x spray no debe ser usado en la cara, las axilas ni la ingle.
- No se debe usar si existe algún tipo de atrofia en el sitio de tratamiento.
- No utilice para rosácea ni dermatitis perioral.

Clobex ® Spray 0,05% es sólo de uso tópico y no para uso oftálmico, oral ni intravaginal.

Dosificación y Grupo Etario: Clobex ® Spray 0,05% se debe rociar directamente sobre las áreas afectadas de la piel, dos veces al día y friccionar suave y completamente.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La dosis total no debe exceder los 50 g (59 ml o 2 onzas) por semana, debido al riesgo potencial de la droga de suprimir el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HPA). No usar más de 26 pulverizaciones por aplicación o 52 aplicaciones por día.

Clobex ® Spray 0,05% contiene un corticosteroide tópico super-potente, por lo tanto el tratamiento debe limitarse a 4 semanas consecutivas. La terapia debe discontinuarse cuando se ha alcanzado el efecto.

El tratamiento más allá de 2 semanas debe limitarse a las lesiones localizadas de psoriasis de placa moderada a severa que no han mejorado lo suficiente después de las primeras 2 semanas de tratamiento con Clobex ® Spray 0,05%. Si no existe mejoría luego de 2 semanas, se debe reevaluar el diagnóstico si fuera necesario. Antes de prescribir el tratamiento por más de 2 semanas, se debe realizar una evaluación del riesgo beneficio de utilizar el producto por 4 semanas.

No se recomienda el uso de Clob-x spray 0,05% de la solución en spray cutáneo en pacientes menores de 18 años debido al riesgo potencial de la droga de suprimir el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HPA).

A menos que lo indique el médico, Clob-x spray 0,05% no debe usarse con vendajes oclusivos.

Vía de Administración: Tópico.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Efectos Adversos: Se han reportado las siguientes reacciones adversas locales adicionales con los corticosteroides tópicos. Estas pueden ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos y con el uso de corticosteroides de mayor potencia, incluyendo clobetasol propionato. Estas reacciones se enumeran en un orden aproximado decreciente de ocurrencia: foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica por contacto, infección secundaria, estrías y miliaria.

Experiencia clínica

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con las tasas en los

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En ensayos clínicos controlados con Clobex ® Spray 0,05%, la reacción adversa más frecuente fue la sensación de ardor en el sitio de aplicación (40% de los pacientes tratados con Clobex ® Spray 0,05% y 47% de los pacientes tratados con vehículo spray). Otras reacciones adversas reportadas con frecuencia para Clobex ® Spray, 0,05% y el vehículos spray, respectivamente, se indican en la Tabla 1

Tabla 1: Reacciones adversas de ocurrencia común (incidencia  $\geq$  1%)

Reacción adversa	Clobetasol propionato 0,05% spray (N=120)	Vehículo spray (N=120)
Organo		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	50 (42%)	56 (47%)
Ardor	48 (40%)	56 (47%)
Sequedad	2 (2%)	0 (0%)
Irritación	1 (1%)	0 (0%)
Dolor	1 (1%)	2 (2%)
Cambios de pigmentación	1 (1%)	0 (0%)
Prurito	4 (3%)	3 (3%)
Infecciones	17 (14%)	12 (10%)
Nasofaringitis	6 (5%)	3 (3%)
Faringitis estreptocócica	1 (1%)	0 (0%)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (8%)	2 (2%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	4 (3%)	2 (2%)
Eczema asteatótico	2 (2%)	0 (0%)

La mayor parte de las reacciones adversas fueron calificadas como leves a moderados y no se ven afectados por la edad, raza o género

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos ha producido la supresión del eje HPA, manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria en algunos pacientes

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 para la nueva forma farmacéutica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

**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 1 g de solución en spray cutáneo contiene propionato de clobetasol 500 µg

**Forma farmacéutica:** Solución tópica

**Indicaciones:** Terapia corticoide de la piel.

**Clobex® Spray 0,05%** es un corticosteroide potente, indicado para el tratamiento tópico de psoriasis de placa moderada a severa.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, dermatitis perioral, acné rosácea, tuberculosis cutánea, enfermedades virales y fungosas de la piel, dermatitis en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y erupciones por el pañal.

**Precauciones: Efectos sobre el sistema endocrino:**  
**Clobetasol propionato** es un corticoide altamente potente que se ha visto, suprime el eje HPA a las dosis más bajas testeadas.  
La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede producir una supresión reversible del eje HPA con el riesgo potencial de insuficiencia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

clínica de glucocorticoides. Esto puede ocurrir durante el tratamiento o incluso más allá del retiro del corticosteroide tópico.

En estudios realizados para evaluar el potencial de supresión del eje HPA, usando el Test de estimulación de Cosintropina, se observaron tasas de supresión que fueron comparables después de 2 y 4 semanas de administración dos veces al día (19% y 15-20%, respectivamente), en pacientes adultos con psoriasis de placa moderada a severa (> 20% superficie corporal). En estos estudios, la supresión del eje HPA se definió como un nivel de cortisol sérico < 18ug/dL 30 minutos después de la estimulación con cosintropina.

Debido al potencial de absorción sistémica, el uso de corticosteroides tópicos puede requerir que los pacientes sean evaluados periódicamente por el riesgo de supresión del eje HPA.

Los factores que predisponen a un paciente que usa corticosteroides tópicos de sufrir supresión del eje HPA incluyen el uso de esteroides más potentes, la aplicación sobre áreas extensas de la piel, el uso por períodos prolongados, el uso bajo oclusión, el uso en zonas de la piel cuya barrera está alterada y el uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Una prueba de estimulación con ACTH puede ser útil para evaluar la supresión del eje HPA. Si se documenta supresión del eje HPA, se debe intentar retirar gradualmente la droga, reducir la frecuencia de aplicación, o sustituir por un esteroide menos potente. Las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal puede requerir el uso de corticosteroides sistémicos complementarios. La recuperación de la función del eje HPA es generalmente rápida y completa luego de la suspensión de los corticoides tópicos.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos pudiera resultar en síndrome de Cushing, hiperglicemia y el desenmascaramiento de diabetes mellitus latente.

El uso de más de un producto que contenga corticosteroides puede, al mismo tiempo, aumentar la exposición total de corticosteroides sistémicos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la toxicidad sistémica del uso de los corticosteroides tópicos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Advertencias:** Los pacientes deben ser advertidos de utilizar Clob-x spray 0,05% el menor tiempo posible que les permita alcanzar el efecto deseado.

**No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años debido a que la seguridad no ha sido establecida y debido a las altas tasas de supresión del eje HPA observadas con clobetasol propionato en formulaciones tópicas.**

**Limitaciones de uso:**

- Clob-x spray no debe ser usado en la cara, las axilas ni la ingle.
- No se debe usar si existe algún tipo de atrofia en el sitio de tratamiento.
- No utilice para rosácea ni dermatitis perioral.

**Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05%** es sólo de uso tópico y no para uso oftálmico, oral ni intravaginal.

**Dosificación y Grupo Etario:** Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05% se debe rociar directamente sobre las áreas afectadas de la piel, dos veces al día y friccionar suave y completamente.

La dosis total no debe exceder los 50 g (59 ml o 2 onzas) por semana, debido al riesgo potencial de la droga de suprimir el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HPA). No usar más de 26 pulverizaciones por aplicación o 52 aplicaciones por día.

Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05% contiene un corticosteroide tópico super-potente, por lo tanto el tratamiento debe limitarse a 4 semanas consecutivas. La terapia debe discontinuarse cuando se ha alcanzado el efecto.

El tratamiento más allá de 2 semanas debe limitarse a las lesiones localizadas de psoriasis de placa moderada a severa que no han mejorado lo suficiente después de las primeras 2 semanas de tratamiento con Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05%. Si no existe mejoría luego de 2 semanas, se debe reevaluar el diagnóstico si fuera necesario. Antes de prescribir el tratamiento por más de 2 semanas, se debe realizar una evaluación del riesgo beneficio de utilizar el producto por 4 semanas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se recomienda el uso de Clob-x spray 0,05% de la solución en spray cutáneo en pacientes menores de 18 años debido al riesgo potencial de la droga de suprimir el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HPA).

A menos que lo indique el médico, Clob-x spray 0,05% no debe usarse con vendajes oclusivos.

Vía de Administración: Tópico.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

**Efectos Adversos:** Se han reportado las siguientes reacciones adversas locales adicionales con los corticosteroides tópicos. Estas pueden ocurrir más frecuentemente con el uso de vendajes oclusivos y con el uso de corticosteroides de mayor potencia, incluyendo clobetasol propionato. Estas reacciones se enumeran en un orden aproximado decreciente de ocurrencia: foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica por contacto, infección secundaria, estrías y miliaria.

### Experiencia clínica

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En ensayos clínicos controlados con Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05%, la reacción adversa más frecuente fue la sensación de ardor en el sitio de aplicación (40% de los pacientes tratados con Clobex<sup>®</sup> Spray 0,05% y 47% de los pacientes tratados con vehículo spray). Otras reacciones adversas reportadas con frecuencia para Clobex<sup>®</sup> Spray, 0,05% y el vehículos spray, respectivamente, se indican en la Tabla 1

Tabla 1: Reacciones adversas de ocurrencia común (incidencia  $\geq$  1%)

Reacción adversa	Clobetasol propionato 0,05% spray (N=120)	Vehículo spray (N=120)
Organo		

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	50 (42%)	56 (47%)
Ardor	48 (40%)	56 (47%)
Sequedad	2 (2%)	0 (0%)
Irritación	1 (1%)	0 (0%)
Dolor	1 (1%)	2 (2%)
Cambios de pigmentación	1 (1%)	0 (0%)
Prurito	4 (3%)	3 (3%)
Infecciones	17 (14%)	12 (10%)
Nasofaringitis	6 (5%)	3 (3%)
Faringitis estreptocócica	1 (1%)	0 (0%)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (8%)	2 (2%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	4 (3%)	2 (2%)
Eczema asteatótico	2 (2%)	0 (0%)

La mayor parte de las reacciones adversas fueron calificadas como leves a moderados y no se ven afectados por la edad, raza o género

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos ha producido la supresión del eje HPA, manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria en algunos pacientes

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.10.0.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.

### 3.1.5.8. ORACEA® CÁPSULAS

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 20067176  
Radicado : 2013106865  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Galderma de Colombia S.A.  
Fabricante : Laboratoires Galderma

Composición: Cada Cápsula de liberación modificada contiene 40 mg de doxiciclina monohidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación modificada.

Indicaciones: Oracea se usa para el tratamiento de la hinchazón y las espinillas causadas por la rosácea en los adultos.

Contraindicaciones: En caso de presentar alergia al principio activo de Oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la miniciclina.

- En caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de Oracea.
- En caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna.
- En niños menores a ocho años.
- En caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- La Oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones.

Precauciones: Antes de utilizar Oracea hable con su médico o farmacéuta:

- En caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea.
- En caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia.
- En caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- En caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago).
- En caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- En caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de candida o fúngica en la boca o vagina.
- En caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales.
- En caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico.

Advertencias: En caso de exposición al sol o luz solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial UV. Utilice un buen protector solar (SPF 15 o mayor) y utilice ropa protectora, tal como sombrero o gafas de sol.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis habitual para adultos:

Oracea debe ser consumida una vez al día en la mañana, con el estómago vacío. Se recomienda tomar la cápsula con un vaso completo de agua para evitar una posible irritación en el esófago (conducto entre la boca y el estómago).

Los antiácidos (que contengan calcio, aluminio o zinc) y los alimentos que contengan calcio deben ser consumidos al menos 2 a 3 horas después de haber tomado Oracea.

Dosis perdida:

En caso que olvide tomar una dosis de Oracea, salte la dosis olvidada y tome la siguiente dosis en el horario habitual, no tome una dosis doble.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Medicamentos que pueden interactuar con Oracea incluyen:

- Medicamento para la hipertensión, quinapril.
- Anticoagulantes (anticoagulantes orales) Es posible que su médico deba cambiar su dosis de anticoagulante.
- Retinoides orales, tales como isotretinoína y acitretina
- Medicamentos contra las infecciones, tales como penicilina y rifampicina.
- Medicamentos contra las convulsiones, como barbitúricos, carbamazepina y difenilhidantoína
- El consumo excesivo de alcohol puede causar que Oracea se descomponga más rápidamente y su efecto sea menos efectivo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Inhibidores de la bomba de protones (para reducir la acidez estomacal) como el omeprazol, pantoprazol y rabeprazol.
- Los antiácidos y productos lácteos (que contengan aluminio, cinc, calcio o magnesio) y el subsaliciato de bismuto pueden reducir la capacidad de absorción del componente activo de Oracea.
- Los productos que contengan hierro deben ser tomados en horarios distintos a los de Oracea.
- El uso de Oracea puede reducir la efectividad de las píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales).
- Algunos anestésicos/ inhalantes (e.g. metoxiflurano)
- Algunos medicamentos para la diabetes (e.g. sulfonilureas)

Efectos Adversos: Los efectos secundarios más comunes son la diarrea, dolor de cabeza, náuseas, y dolor abdominal. Algunas personas experimentan molestias en nariz y garganta (nasofaringitis), sinusitis, o un aumento en la presión arterial (hipertensión) Estos efectos secundarios generalmente son leves y no obligan al paciente a suspender el medicamento.

En caso de presentar síntomas como diarrea severa (acuosa o sangrienta) fiebre, dolor o molestia abdominal, usted puede sufrir de Clostridium difficile colitis (inflamación intestinal). En caso que esto suceda debe suspender el medicamento y comunicarse inmediatamente con su médico.

#### Efectos secundarios graves y cómo manejarlos

Síntoma/efecto		Comuníquese con su médico o farmacéuta en caso de		Suspenda el medicamento y comuníquese con su médico o farmacéuta
		Sólo en caso de gravedad	En todos los casos	
Usual	Diarrea	X		
Inusual	Quemadura solar severa o inusual		X	

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Reacción alérgica (salpullido, hinchazón, dificultad al tragar o tirantez en la garganta)			X
Oscurecimiento de la piel, cicatrices, dientes o encías		X	
Dolor de cabeza grave, migraña o mareo			X

Esta no es una lista completa de efectos secundarios. La lista completa de reacciones adversas reportadas se encuentra en la Monografía del Producto suministrada a su médico o farmacéuta. En caso de presentar reacciones inesperadas al tomar Oracea, contacte a su médico o farmacéuta.

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.

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

**Composición:** Cada Cápsula de liberación modificada contiene 40 mg de doxiciclina monohidrato

**Forma farmacéutica:** Cápsulas de liberación modificada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Indicaciones:** Reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea

**Contraindicaciones:** En caso de presentar alergia al principio activo de Oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la minociclina.

- En caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de Oracea.
- En caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna.
- En niños menores a ocho años.
- En caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- La Oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones.

**Precauciones:** Antes de utilizar Oracea hable con su médico o farmacéuta:

- En caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea.
- En caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia.
- En caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- En caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago).
- En caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones.
- En caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de candida o fúngica en la boca o vagina.
- En caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales.
- En caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Advertencias:** En caso de exposición al sol o luz solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial UV. Utilice un buen protector solar (SPF 15 o mayor) y utilice ropa protectora, tal como sombrero o gafas de sol.

**Dosificación y Grupo Etario:** Dosis habitual para adultos:

Oracea debe ser consumida una vez al día en la mañana, con el estómago vacío. Se recomienda tomar la cápsula con un vaso completo de agua para evitar una posible irritación en el esófago (conducto entre la boca y el estómago).

Los antiácidos (que contengan calcio, aluminio o zinc) y los alimentos que contengan calcio deben ser consumidos al menos 2 a 3 horas después de haber tomado Oracea.

**Dosis perdida:**

En caso que olvide tomar una dosis de Oracea, salte la dosis olvidada y tome la siguiente dosis en el horario habitual, no tome una dosis doble.

**Vía de Administración:** Oral

**Interacciones:** Medicamentos que pueden interactuar con Oracea incluyen:

- Medicamento para la hipertensión, quinapril.
- Anticoagulantes (anticoagulantes orales) Es posible que su médico deba cambiar su dosis de anticoagulante.
- Retinoides orales, tales como isotretinoína y acitretina
- Medicamentos contra las infecciones, tales como penicilina y rifampicina.
- Medicamentos contra las convulsiones, como barbitúricos, carbamazepina y difenilhidantoína
- El consumo excesivo de alcohol puede causar que Oracea se descomponga más rápidamente y su efecto sea menos efectivo.
- Inhibidores de la bomba de protones (para reducir la acidez estomacal) como el omeprazol, pantoprazol y rabeprazol.
- Los antiácidos y productos lácteos (que contengan aluminio, cinc, calcio o magnesio) y el subsalicato de bismuto pueden reducir la capacidad de absorción del componente activo de Oracea.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Los productos que contengan hierro deben ser tomados en horarios distintos a los de Oracea.
- El uso de Oracea puede reducir la efectividad de las píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales).
- Algunos anestésicos/ inhalantes (e.g. metoxiflurano)
- Algunos medicamentos para la diabetes (e.g. sulfonilureas)

**Efectos Adversos:** Los efectos secundarios más comunes son la diarrea, dolor de cabeza, náuseas, y dolor abdominal. Algunas personas experimentan molestias en nariz y garganta (nasofaringitis), sinusitis, o un aumento en la presión arterial (hipertensión) Estos efectos secundarios generalmente son leves y no obligan al paciente a suspender el medicamento.

En caso de presentar síntomas como diarrea severa (acuosa o sangrienta) fiebre, dolor o molestia abdominal, usted puede sufrir de Clostridium difficile colitis (inflamación intestinal). En caso que esto suceda debe suspender el medicamento y comunicarse inmediatamente con su médico.

**Efectos secundarios graves y cómo manejarlos**

Síntoma/efecto		Comuníquese con su médico o farmacéuta en caso de		Suspenda el medicamento y comuníquese con su médico o farmacéuta
		Sólo en caso de gravedad	En todos los casos	
Usual	Diarrea	X		
Inusual	Quemadura solar severa o inusual		X	

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Reacción alérgica (salpullido, hinchazón, dificultad al tragar o tirantez en la garganta)			X
Oscurecimiento de la piel, cicatrices, dientes o encías		X	
Dolor de cabeza grave, migraña o mareo			X

Esta no es una lista completa de efectos secundarios. La lista completa de reacciones adversas reportadas se encuentra en la Monografía del Producto suministrada a su médico o farmacéutico. En caso de presentar reacciones inesperadas al tomar Oracea, contacte a su médico o farmacéuta.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en las Advertencias: “Tratamiento de no más de 16 semanas”

Norma Farmacológica: 13.2.0.0.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.

### 3.1.5.9. FAESFLINDIX® 500 mg CÁPSULAS

Expediente : 20065884  
 Radicado : 2013094224  
 Fecha : 22/08/2013  
 Interesado : Faes Farma S.A.S.  
 Fabricante : Laboratorio Estedi, SL

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada capsula contiene 500 mg de ácido ursodesoxicólico.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar esta intacta

Contraindicaciones: Embarazo. No debe usarse en presencia de inflamación aguda de la vesícula biliar, obstrucción del tracto biliar, desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado. Cuando la vesícula biliar no puede ser visualizado con rayos X, en pacientes con cálculos biliares calcificados, disturbios contráctiles de la vesícula biliar o frecuentes cólicos biliares.

Precauciones: Un número muy reducido de pacientes padecen de forma congénita o adquirida una menor capacidad de sulfatación del ácido ursodesoxicólico, lo cual puede conducir a daño hepático. El ácido ursodesoxicólico se caracteriza por disminuir las transaminasas, lo cual demuestra su acción hepatoprotectora. Ahora bien, en los pacientes con baja capacidad de sulfatación esta acción hepatoprotectora no se manifiesta, por lo cual habría que monitorizar los valores de AST y ALT al inicio de la terapia, tras 1 y 3 meses de tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Si persisten los valores elevados de estas enzimas debe discontinuarse la administración. Los pacientes con varices sangrantes, encefalopatía hepática, ascitis o que requieren un trasplante hepático urgente, deberían recibir un tratamiento específico apropiado Se recomienda evitar aquellos medicamentos que produzcan acumulación biliar de colesterol, como estrógenos y anticonceptivos hormonales. Por tanto, deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos alternativos de contracepción. No asociar a medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Advertencias: Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque la cápsula de gelatina dura contiene el colorante amarillo naranja S (E 110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Se procurará mantener una dieta moderada en calorías y colesterol.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos. Disolución de cálculos biliares.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La dosis de tratamiento es de 8-10 mg/Kg/día repartida en 2-3 tomas (usualmente para un individuo de 70 Kg, 4 cápsulas de 150 mg al día, 2 cápsulas de 300 mg al día, 1 cápsula de 500 mg al día).

Cirrosis biliar primaria.

La dosis de tratamiento es de 13-15 mg/Kg/día administrados en 3-4 tomas con las comidas (usualmente para un individuo de 70 Kg, 6-7 cápsulas de 150 mg, 3-4 cápsulas de 300 mg al día, 2 cápsulas de 500 mg al día).

Ancianos:

No se han realizado estudios adecuados en la población geriátrica. No obstante no se prevén problemas geriátricos que limiten la utilidad de este medicamento en ancianos.

Su administración a mujeres embarazadas se realizará sólo si el médico lo considera estrictamente necesario. No se debe utilizar este medicamento durante la lactancia.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: No se recomienda la administración concomitante con: antiácidos que contengan aluminio, colestiramina, colestipol, antihiperlipémicos, neomicina, estrógenos y progestágenos. Interacciona negativamente con los contraceptivos orales, por lo que durante el tratamiento deberá utilizarse un método alternativo efectivo y seguro de contracepción.

Efectos Adversos: Reacciones adversas raras (< 1/1.000): Gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, alteraciones del gusto, dolor biliar, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento).

Reacciones adversas muy raras (< 1/10.000): Diarrea.

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.
- Inclusión en normas farmacológicas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**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 contiene 500 mg de ácido ursodesoxicólico.

**Forma farmacéutica:** Cápsula.

**Indicaciones:** Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar está intacta.

**Contraindicaciones:** Embarazo. No debe usarse en presencia de inflamación aguda de la vesícula biliar, obstrucción del tracto biliar, desordenes inflamatorios del intestino grueso y delgado. Cuando la vesícula biliar no puede ser visualizado con rayos X, en pacientes con cálculos biliares calcificados, disturbios contráctiles de la vesícula biliar o frecuentes cólicos biliares.

**Precauciones:** Un número muy reducido de pacientes padecen de forma congénita o adquirida una menor capacidad de sulfatación del ácido ursodesoxicólico, lo cual puede conducir a daño hepático. El ácido ursodesoxicólico se caracteriza por disminuir las transaminasas, lo cual demuestra su acción hepatoprotectora. Ahora bien, en los pacientes con baja capacidad de sulfatación esta acción hepatoprotectora no se manifiesta, por lo cual habría que monitorizar los valores de AST y ALT al inicio de la terapia, tras 1 y 3 meses de tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Si persisten los valores elevados de estas enzimas debe discontinuarse la administración. Los pacientes con varices sangrantes, encefalopatía hepática, ascitis o que requieren un trasplante hepático urgente, deberían recibir un tratamiento específico apropiado. Se recomienda evitar aquellos medicamentos que produzcan acumulación biliar de colesterol, como estrógenos y anticonceptivos hormonales. Por tanto, deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos alternativos de contracepción. No asociar a medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

**Advertencias:** Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque la cápsula de gelatina dura contiene el colorante amarillo naranja

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**S (E 110).** Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Se procurará mantener una dieta moderada en calorías y colesterol.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos. Disolución de cálculos biliares.

La dosis de tratamiento es de 8-10 mg/Kg/día repartida en 2-3 tomas (usualmente para un individuo de 70 Kg, 4 cápsulas de 150 mg al día, 2 cápsulas de 300 mg al día, 1 cápsula de 500 mg al día).

**Cirrosis biliar primaria.**

La dosis de tratamiento es de 13-15 mg/Kg/día administrados en 3-4 tomas con las comidas (usualmente para un individuo de 70 Kg, 6-7 cápsulas de 150 mg, 3-4 cápsulas de 300 mg al día, 2 cápsulas de 500 mg al día).

**Ancianos:**

No se han realizado estudios adecuados en la población geriátrica. No obstante no se prevén problemas geriátricos que limiten la utilidad de este medicamento en ancianos.

Su administración a mujeres embarazadas se realizará sólo si el médico lo considera estrictamente necesario. No se debe utilizar este medicamento durante la lactancia.

**Vía de Administración:** Oral.

**Interacciones:** No se recomienda la administración concomitante con: antiácidos que contengan aluminio, colestiramina, colestipol, antihiperlipémicos, neomicina, estrógenos y progestágenos. Interacciona negativamente con los contraceptivos orales, por lo que durante el tratamiento deberá utilizarse un método alternativo efectivo y seguro de contracepción.

**Efectos Adversos:** Reacciones adversas raras (< 1/1.000): Gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, alteraciones del gusto, dolor biliar, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento).

**Reacciones adversas muy raras (< 1/10.000):** Diarrea.

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Norma Farmacológica: 8.1.12.0.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.

#### 3.1.5.10. BROMURO DE PINAVERIO - SIMETICONA

Expediente : 20066852  
Radicado : 2013104461  
Fecha : 13/09/2013  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg bromuro de pinaverio y 300 mg de dimeticona.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Antiespasmódico - Antiflatulento

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

Precauciones y advertencias: No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto, no se recomienda el uso en pediatría.

Dosificación y grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Dosificación:

Una tableta dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control pueden requerir incremento de dosis hasta de una tableta tres veces al día.

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:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Incluir en normas farmacológicas la nueva forma farmacéutica.
- Aprobar indicaciones.
- Aprobar contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Dosificación y grupo etario.
- Condición de venta.

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

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 100 mg bromuro de pinaverio y 300 mg de dimeticona.

**Forma farmacéutica:** Tableta Recubierta

**Indicaciones:** Antiespasmódico - Antiflatulento

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

**Precauciones y advertencias:** No se ha establecido suficientemente la seguridad y eficacia en niños por lo tanto, no se recomienda el uso en pediatría.

**Dosificación y grupo etario:** Adultos mayores de 18 años.

**Dosificación:**

Una tableta dos veces al día; 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control pueden requerir incremento de dosis hasta de una tableta tres veces al día.

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

**Norma Farmacológica:** 8.1.5.0.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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1. XARELTO®

Expediente : 20067147  
Radicado : 2013106610  
Fecha : 19/09/2013  
Interesado : Bayer S.A.  
Fabricante : Bayer Pharma A.G.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Precauciones: Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedificación que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30-15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Xarelto®, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Advertencias: Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Dosificación y Grupo Etario: Después de un síndrome coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después de la hospitalización. Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la terapia de anticoagulantes parenterales.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: El rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glicoproteína (P-gp) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP. El rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP. El uso concomitante de Xarelto® con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica. La administración concomitante de Xarelto® con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1.7 veces de la  $C_{máx}$  media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. La administración concomitante de Xarelto® con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC medio del rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la  $C_{máx}$  media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. Por lo tanto, Xarelto® no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH.

Efectos Adversos: Se ha evaluado la seguridad de Xarelto® en cuatro estudios de fase III, con 6,097 pacientes expuestos a 10 mg de Xarelto® sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados tratados durante un periodo de hasta 39 días, y en tres ensayos de fase III de tratamiento del TEV con 4,556 pacientes expuestos a 15 mg de Xarelto® dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses. Más aún, Xarelto® también fue evaluado en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con al menos una dosis de Xarelto®, así como en 10,225 pacientes con SCA con al menos una dosis de Xarelto® de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) aunada a AAS, o a AAS más clopidogrel o ticlopidina.

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto® puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p. ej., pacientes con

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia.

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardiaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Xarelto® complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto® se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

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  $< 1/1,000$ ).

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) <sup>A</sup>	
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
Trastornos hepato biliares		Función hepática anómala	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida <sup>A</sup>	Seudoaneurisma vascular <sup>C</sup>
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar 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 la nueva concentración para el producto de la referencia, con la siguiente información:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Composición:** Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de rivaroxabán.

**Forma farmacéutica:** Comprimido Recubierto

**Indicaciones:** Xarelto<sup>®</sup>, 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 cardíacos elevados.

**Contraindicaciones:** Xarelto<sup>®</sup> está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto<sup>®</sup> está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de Xarelto<sup>®</sup> está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto<sup>®</sup> en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, Xarelto<sup>®</sup> sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

**Precauciones:** Xarelto<sup>®</sup> se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición que ocasiona concentraciones plasmáticas aumentadas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Debido a los datos clínicos limitados, Xarelto<sup>®</sup> debería usarse con precaución en pacientes con CrC <30-15 mL/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrC <15 mL/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto<sup>®</sup> en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del HIV se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Xarelto<sup>®</sup>, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial grave y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

**Advertencias:** Xarelto<sup>®</sup> no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej. ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej. Ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y P-gp. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de hemorragia. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Xarelto® 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con SCA que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT. Se ha estudiado a pocos pacientes con SCA y antecedentes de accidente cerebrovascular o AIT pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

**Dosificación y Grupo Etario:** Después de un síndrome coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después de la hospitalización. Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la terapia de anticoagulantes parenterales.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día. Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

**Vía de Administración: Oral**

**Interacciones:** El rivaroxabán se depura principalmente por medio del metabolismo hepático, mediado por el citocromo P450 (CYP 3A4, CYP 2J2), y por excreción renal del fármaco no modificado, en que intervienen los sistemas transportadores de P-glucoproteína (P-gp) / y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Bcrp).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El rivaroxabán no inhibe el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP. El rivaroxabán no induce el CYP 3A4 ni ninguna otra isoforma mayor del CYP. El uso concomitante de Xarelto<sup>®</sup> con inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp puede llevar a una disminución de la depuración hepática y renal y, por lo tanto, puede aumentar significativamente la exposición sistémica. La administración concomitante de Xarelto<sup>®</sup> con el ketoconazol, un antimicótico azólico, (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.6 veces del ABC media del rivaroxabán, en estado de equilibrio, y un aumento 1.7 veces de la C<sub>máx</sub> media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos. La administración concomitante de Xarelto<sup>®</sup> con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP 3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2.5 veces del ABC medio del rivaroxabán y un aumento de 1.6 veces de la C<sub>máx</sub> media del rivaroxabán, con aumentos significativos de sus efectos farmacodinámicos.

Por lo tanto, Xarelto<sup>®</sup> no está recomendado en los pacientes que reciben tratamiento concomitante, por vía sistémica con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH.

**Efectos Adversos:** Se ha evaluado la seguridad de Xarelto<sup>®</sup> en cuatro estudios de fase III, con 6,097 pacientes expuestos a 10 mg de Xarelto<sup>®</sup> sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (reemplazo total de la cadera o reemplazo total de la rodilla), en 3,997 pacientes médicamente enfermos y hospitalizados tratados durante un periodo de hasta 39 días, y en tres ensayos de fase III de tratamiento del TEV con 4,556 pacientes expuestos a 15 mg de Xarelto<sup>®</sup> dos veces al día durante 3 semanas seguidos de 20 mg una vez al día o expuestos a 20 mg una vez al día, tratados durante un periodo de hasta 21 meses. Más aún, Xarelto<sup>®</sup> también fue evaluado en 7,750 pacientes con fibrilación auricular no valvular procedentes de dos ensayos clínicos de fase III con al menos una dosis de Xarelto<sup>®</sup>, así como en 10,225 pacientes con SCA con al menos una dosis de Xarelto<sup>®</sup> de 2.5 mg (dos veces al día) o 5 mg (dos veces al día) aunada a AAS, o a AAS más clopidogrel o ticlopidina.

Debido al modo de acción farmacológico, Xarelto<sup>®</sup> puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido y órgano, que puede producir anemia posthemorrágica. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en algunos grupos de pacientes, p.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

ej., pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia.

Los signos, síntomas y gravedad (incluso desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la magnitud de la hemorragia y/o anemia.

Pueden presentarse complicaciones hemorrágicas como debilidad, palidez, mareos, cefalea o hinchazón inexplicada, disnea y choque inexplicado. En algunos casos, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho, como consecuencia de la anemia.

Se han notificado de Xarelto<sup>®</sup> complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia grave, como síndrome compartimental e insuficiencia renal por hipoperfusión. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá plantearse la posibilidad de una hemorragia. Las frecuencias de los EA reportados con Xarelto<sup>®</sup> se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

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  $< 1/1,000$ ).

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (incl. parámetros de laboratorio respectivos)	Trombocitosis (incl. aumento del recuento de plaquetas) <sup>A</sup>	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos oculares	Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)		

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gingival Hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal) Dolores gastrointestinales y abdominales Dispepsia Náuseas Estreñimiento <sup>A</sup> Diarrea Vómitos <sup>A</sup>	Sequedad de boca	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre <sup>A</sup> Edema periférico Disminución general de energía y fuerza (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar	Edema localizado <sup>A</sup>
Trastornos hepato biliares		Función hepática anómala	Ictericia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Dermatitis alérgica	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones tras procedimientos terapéuticos	Hemorragia después de la intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida) Contusión	Secreción por la herida <sup>A</sup>	Seudoaneurisma vascular <sup>C</sup>
Exploraciones complementarias	Aumento de las transaminasas	Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>A</sup> Aumento de la LDH <sup>A</sup> Aumento de la lipasa <sup>A</sup> Aumento de la amilasa <sup>A</sup> Aumento de la GGT <sup>A</sup>	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento concomitante de la ALT)

### Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

#### 3.1.6.2. NUMETA G16%E NUMETA G19%E

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Expediente : 20057808/20057807  
Radicado : 2013002548 / 2013099939  
Fecha : 04/09/2013  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

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

Forma farmacéutica: Emulsión para perfusión intravenosa

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

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

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

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

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

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

Grupo etario: Bebés prematuros/neonatos.

Vía de Administración: Perfusión Intravenosa.

Interacciones: Numeta no debe administrarse simultáneamente con:

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

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

Diuréticos e inhibidores de ECA:

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

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

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

Si aparecen estos signos, deberá detenerse inmediatamente la perfusión.

Se han observado otros efectos adversos, que se producen con más o menos frecuencia:

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

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

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

- Alto nivel de lípidos en sangre (hiperlipidemia).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Un estado en que la bilis no puede fluir desde el hígado hasta el duodeno (colestasis).

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

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

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2013005864, emitido de acuerdo al Acta No. 12 de 2013, Numeral 3.1.6.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nueva dosificación.
- Inserto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara la dosificación para las diferentes concentraciones del producto de la referencia, así:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**NUMETA se ha diseñado para que se adapte a las necesidades nutricionales desde los niños pretérmino hasta los 18 años de edad:**  
**NUMETA G13%E: (300 mL): para bebés prematuros o recién nacidos**  
**NUMETA G 16%E: (500 mL): para recién nacidos a término y niños menores de dos años de edad**  
**NUMETA G 19%E: (1000 mL): para niños y adolescentes de 2 años a 18 años**

### **Dosificación y duración del tratamiento**

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

**No se puede establecer una dosis estándar, ya que como se dijo anteriormente, la dosis la determina el médico y depende del estado nutricional inicial y de la capacidad digestiva del paciente.**

**En el inserto se informa la composición del producto al mezclar dos cámaras y al mezclar tres cámaras para los tres volúmenes disponibles: 300 mL (NUMETA G13%E), 500 mL (NUMETA G16%E), y 1000 mL (NUMETA G19%E). En una tabla se expresa en g cada principio activo en el volumen resultante al mezclar dos cámaras y en el volumen resultante al mezclar las tres cámaras. En la otra tabla se expresan los componentes desde el punto de vista nutricional en la mezcla de dos de las cámaras o en la mezcla de las tres cámaras.**

**Se aclara que este producto posee una solución de glucosa al 50%, una solución pediátrica de aminoácidos al 5,9% con electrolitos y una emulsión de lípidos al 15,5% en cámaras separadas, y se puede mezclar el contenido de dos o tres cámaras antes del uso.**

**El diseño de la bolsa de NUMETA permite la posibilidad de romper el sello no permanente del compartimento ente los aminoácidos / cámaras de electrolitos y glucosa. El sello entre las cámaras de aminoácidos y lípidos se mantiene intacto en este caso. El contenido de la bolsa puede ser infundido sin lípidos.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto para el producto radicado bajo el número de la referencia.**

### **3.1.6.3. NESINA PIO**

Expediente : 20066724  
Radicado : 2013102976  
Fecha : 11/09/2013  
Interesado : Takeda S.A.S  
Fabricante : Takeda Pharmaceutical Company Limited

Composición:

Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 15 mg.  
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 30 mg.  
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 45 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Como tratamiento complementario para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación.

- Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o Tiazolidinas.

Contraindicaciones: El inicio de Nesina Pio en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III ó IV establecida de acuerdo a la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) está contraindicado debido al componente de pioglitazona.

Nesina Pio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias: Nesina Pio no debe ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinedionas, puede provocar retención de líquidos que puede conducir o exacerbar la insuficiencia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cardíaca. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, debe suspenderse si ocurre deterioro del funcionamiento cardíaco.

Se deben monitorizar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no debe iniciarse si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática o niveles de transaminasas elevados.

Los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres anovulatorias premenopausicas podrían comenzar a ovular de nuevo después del tratamiento con pioglitazona, como resultado de un incremento en la acción de la insulina. Se les debe avisar a los pacientes el riesgo de embarazo. Si el paciente desea embarazarse o se embaraza, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, deberá suspenderse.

Nesina Pio no es recomendada para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Riesgo de pancreatitis, cáncer de vejiga, alteraciones hepáticas, fracturas, hipoglicemia y edema macular

Dosificación y Grupo Etario: Nesina Pio debe tomarse una vez al día con o sin alimentos. La dosificación de terapia antidiabética con Nesina Pio debe individualizarse con base al régimen actual del paciente, efectividad y tolerabilidad, mientras no se exceda la dosis diaria recomendada máxima de 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) podría incrementar significativamente el AUC de pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) podría disminuir significativamente el AUC de pioglitazona. La coadministración de pioglitazona con gemfibrozil podría provocar un incremento de hasta 3 veces el AUC de pioglitazona. Debido a que existe el potencial de eventos adversos relacionados con la dosis de pioglitazona, podría requerirse una reducción de la dosis de pioglitazona cuando gemfibrozil se administra concomitantemente.

Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina provoca una reducción del 54% en el AUC de pioglitazona. Podría requerirse

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

incrementar la dosis de pioglitazona basándose en la respuesta clínica cuando se administra concomitantemente con rifampicina.

Efectos Adversos: Cefalea y dolor de espalda, artralgia, mareo, hipoglucemia, aumento de peso, nasofaringitis, edema periférico

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 la inclusión de las nuevas concentraciones para los productos de la referencia.

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

**Composición:**

Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 15 mg.  
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 30 mg.  
Cada tableta contiene alogliptina + pioglitazona por 12.5 mg / 45 mg.

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:** Como tratamiento complementario para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II cuando la dieta y ejercicio no suministran un control glucémico adecuado y el paciente se encuentra controlado con los dos principios activos a concentraciones determinadas que correspondan con la asociación.

- Como parte de la terapia triple con sulfonilureas o Tiazolidinas.

**Contraindicaciones:** El inicio de Nesina Pio en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III ó IV establecida de acuerdo a la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) está contraindicado debido al componente de pioglitazona.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Nesina Pio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.**

**Precauciones y advertencias:** Nesina Pio no debe ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (diabetes tipo 1) o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinedionas, puede provocar retención de líquidos que puede conducir o exacerbar la insuficiencia cardíaca. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, debe suspenderse si ocurre deterioro del funcionamiento cardíaco.

**Se deben monitorizar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no debe iniciarse si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad hepática o niveles de transaminasas elevados.**

**Los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres anovulatorias premenopausicas podrían comenzar a ovular de nuevo después del tratamiento con pioglitazona, como resultado de un incremento en la acción de la insulina. Se les debe avisar a los pacientes el riesgo de embarazo. Si el paciente desea embarazarse o se embaraza, Nesina Pio, que contiene pioglitazona, deberá suspenderse.**

**Nesina Pio no es recomendada para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.**

**Riesgo de pancreatitis, cáncer de vejiga, alteraciones hepáticas, fracturas, hipoglicemia y edema macular**

**Dosificación y Grupo Etario:** Nesina Pio debe tomarse una vez al día con o sin alimentos. La dosificación de terapia antidiabética con Nesina Pio debe individualizarse con base al régimen actual del paciente, efectividad y tolerabilidad, mientras no se exceda la dosis diaria recomendada máxima de 25 mg de alogliptina y 45 mg de pioglitazona

**Vía de Administración:** Oral

**Interacciones:** Un inhibidor de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil) podría incrementar significativamente el AUC de pioglitazona y un inductor de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) podría disminuir significativamente el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**AUC de pioglitazona.** La coadministración de pioglitazona con gemfibrozil podría provocar un incremento de hasta 3 veces el AUC de pioglitazona. Debido a que existe el potencial de eventos adversos relacionados con la dosis de pioglitazona, podría requerirse una reducción de la dosis de pioglitazona cuando gemfibrozil se administra concomitantemente.

Se ha reportado que la coadministración de pioglitazona con rifampicina provoca una reducción del 54% en el AUC de pioglitazona. Podría requerirse incrementar la dosis de pioglitazona basándose en la respuesta clínica cuando se administra concomitantemente con rifampicina.

**Efectos Adversos:** Cefalea y dolor de espalda, artralgia, mareo, hipoglucemia, aumento de peso, nasofaringitis, edema periférico

**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.

#### **3.1.6.4. MUCINEX® FORTE**

Expediente : 20065850

Radicado : 2013093890

Fecha : 21/08/2013

Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Fabricante : Reckitt Benckiser Healthcare International Limited

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 1200 mg de guaifenesina

**Indicaciones:** Expectorante. Alivio de la congestión bronquial. Suaviza y ayuda a eliminar las flemas y secreciones bronquiales que producen tos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No tomar este producto para la tos persistente o crónica, tales como en fumadores,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

asmáticos, bronquitis y enfisema o cuando la tos es acompañada de excesiva flema o moco; solamente si el médico lo recomienda. Durante el embarazo y la lactancia, consultar al médico. Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños. No administrar en niños menores de 12 años.

**Precauciones:** Si la tos persiste por más de una semana, tiende a recurrir o es acompañada de fiebre, brote o persistente cefalea, consultar al médico

**Advertencias:** La tos persistente puede ser un signo de condiciones serias.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y niños mayores de 12 años; una tableta cada 12 horas, no exceder de 2 tabletas en 24 horas.

**Vía de Administración:** Oral

**Interacciones:** No hay interacciones clínicamente significantes conocidas.

**Efectos Adversos:** Hipersensibilidad a los componentes

**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 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 de liberación prolongada contiene 1200 mg de guaifenesina

**Forma Farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:** Expectorante. Alivio de la congestión bronquial. Suaviza y ayuda a eliminar las flemas y secreciones bronquiales que producen tos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. No tomar este producto para la tos persistente o crónica, tales como en

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fumadores, asmáticos, bronquitis y enfisema o cuando la tos es acompañada de excesiva flema o moco; solamente si el médico lo recomienda. Durante el embarazo y la lactancia, consultar al médico. Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños. No administrar en niños menores de 12 años.

**Precauciones:** Si la tos persiste por más de una semana, tiende a recurrir o es acompañada de fiebre, brote o persistente cefalea, consultar al médico

**Advertencias:** La tos persistente puede ser un signo de condiciones serias.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y niños mayores de 12 años; una tableta cada 12 horas, no exceder de 2 tabletas en 24 horas.

**Vía de Administración:** Oral

**Interacciones:** No hay interacciones clínicamente significativas conocidas.

**Efectos Adversos:** Hipersensibilidad a los componentes

**Condición de Venta:** Venta Libre

**Norma Farmacológica:** 16.4.0.0.N10

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

### 3.1.6.5 NATH®

Expediente : 20065842  
Radicado : 2013093780  
Fecha : 21/08/2013  
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada capsula dura contiene 7.5 mg de paroxetina.

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Paroxetina 7.5 mg está indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) moderados a severos, asociados con la menopausia

Contraindicaciones: Uso concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO) o por lo menos 14 días después de su retiro. Uso concomitante de Tioridazina, Pimozida, Hipersensibilidad a la paroxetina o a cualquiera de los ingredientes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Monitorear suicidios o cambios de comportamiento, síndrome serotoninérgico, reducción de la eficacia del tamoxifeno, riesgo de sangrado anormal, hiponatremia, fracturas, detectar trastorno bipolar y monitorear manía/hipomanía, precaución en pacientes con historia de convulsiones, glaucoma agudo de ángulo cerrado, acatisia, alteración cognitiva o motora.

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

- Aprobación de la evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas de la nueva concentración.
- Aprobación de la 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 anexar estudios clínicos comparativos con medicamentos de indicación similar, que permitan evidenciar la eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta.

### 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.7.1. ANTEPSIN® TABLETA MASTICABLE

Expediente : 20056480  
Radicado : 2012143501

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fecha : 2012/01/04

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

Composición: Cada tableta masticable contiene sucralfato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica.

Contraindicaciones: Debe administrarse con precaución en pacientes con desordenes renales. No debe promocionarse como antiácido.

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 lo siguiente: Revisada la Norma farmacológica No. 8.1.9.0.N10 no se encuentra incluido el medicamento Sucralfato 1g Tabletas Masticables pero existe en el mercado aprobado con Registro Sanitario vigente un producto con esta concentración y forma farmacéutica, por lo tanto solicitó sea incluido en la norma farmacológica el producto de la referencia, conceptuando sobre las indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario y condición de venta.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto Sucralfato 1g Tabletas Masticables en la Norma farmacológica No. 8.1.9.0.N10, con la siguiente información:**

**Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica**

**Contraindicaciones: Debe administrarse con precaución en pacientes con desordenes renales. No debe promoverse como antiácido.**

### 3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.1.9.1. BENZAC AC WASH 5% GEL

Expediente : 49424

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013100137  
Fecha : 2013/09/06  
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen peroxido de benzoilo hidratado equivalente a 5 g de peroxido de benzoilo anhidro.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento del acné

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, evítese el contacto con los ojos y labios. Si hay heridas bajo la piel puede dejar cicatrices permanentes. Puede decolorar el pelo y las telas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación a la dosificación: Actual: Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar 2 o 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente, del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia

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

**Aplicar 1 ó 2 veces al día, previa limpieza de la piel, efectuando un ligero masaje. Lávese las manos tras haber aplicado el producto. Aplicar cada 2 o 3 días en los casos en que se requiere mantener la remisión del paciente, del producto de la referencia, propuesta por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia**

### 3.1.9.2. LAMICTAL<sup>®</sup> TABLETAS DISPERSABLE 100 mg

Expediente : 215608

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013031322 / 2013107092  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombias.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad)

Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal.

Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno Bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y Advertencias:

- Exantema:

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tratamiento con lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de stevens johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con lamictal.
- Uso concomitante de Valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

que no se vuelva a iniciar el lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (cid) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. Fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- **Riesgo de suicidio:**

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDS en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDS (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- **Agravamiento en el Trastorno Bipolar:**

Los pacientes recibiendo lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- **Anticonceptivos Hormonales:**

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis MÁS altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. Sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (oct 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del oct 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de lamictal con sustratos del oct 2 con un índice terapéutico estrecho, p. Ej. No se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato Reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

humanos, lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- **Falla Renal:**

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- **Pacientes Que Toman Otras Formulaciones Que Contienen Lamotrigina:** Lamictal En Tabletas Y Tabletas Dispersables/Masticables No Se Debe Administrar A Pacientes Actualmente Tratados Con Cualquier Otra Preparación Que Contenga Lamotrigina Sin Consultar Al Médico.

- **Epilepsia:**

Al igual que con otros FAES, el retiro abrupto de lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de lamictal.

- **Trastorno Bipolar:**

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): el tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- **Embarazo y lactancia:**

**Fertilidad:**

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de lamictal sobre la fertilidad en humanos.

**Embarazo:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006307 emitido mediante Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.9, en el sentido de allegar la información para prescribir e inserto versión GDS37/IP116 (07-02-2013), con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación a la dosificación del producto de la referencia.
- Conceptuar Inserto: GDS37/IP116 07-02-2013.
- Información Para Prescribir: GDS37/IP116 07-02-2013
- Reacciones Adversas
- Sobredosis

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.9, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto: GDS37/IP116 07-02-2013 y la Información Para Prescribir: GDS37/IP116 07-02-2013 para el producto de la referencia.

### 3.1.9.3. LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLE 5 mg.

Expediente : 215612  
Radicado : 2013031320  
Fecha : 2013/03/22  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombias.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos con dificultades para tragar , útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

generalizadas primarias. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo, lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006306, emitido mediante por el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.12, en el sentido de allegar la información para prescribir e inserto versión GDS37/IPI16 (07-02-2013), con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación a la dosificación del producto de la referencia.

- Reacciones Adversas
- Sobredosis
- Inserto Solicitado: GDS37/IPI1607-02-2013.
- Información Para Prescribir Solicitada GDS37/IPI1607-02-2013.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.12, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto GDS37/IPI1607-02-2013 y la Información Para Prescribir: GDS37/IPI1607-02-2013, para el producto de la referencia.

#### **3.1.9.4. LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLES 200 mg**

Expediente : 230133  
Radicado : 13079949  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Adultos tratamiento de la epilepsia, tanto en terapia combinada como monoterapia, para crisis parciales y crisis generalizada, incluyendo convulsiones tónico clónicas y convulsiones asociadas con el síndrome de lennox gaustaut.

Niños: indicada como terapia combinada en el tratamiento de la epilepsia, tanto en crisis parciales, crisis generalizadas, incluyendo convulsiones tónico-clónicas y aquellas.

Asociadas con el síndrome de lennox gaustaut. "trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos"

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Embarazo y lactancia.

La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación, a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal y daño hepático.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.11, en el sentido de allegar la información para prescribir e inserto versión GDS37/IPI16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.11, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto GDS37/IPI16 07-02-2013 y la Información Para Prescribir: GDS37/IPI16 07-02-2013, para el producto de la referencia.**

### 3.1.9.5. LAMICTAL<sup>®</sup> 50 mg TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 19935908  
Radicado : 13079950  
Fecha : 2013/03/22  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de dos años y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina de lamictal puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Puede causar problemas severos de piel.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.10, en el sentido de allegar la información para prescribir e inserto versión GDS37/IPI16 (07-02-2013), con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.10, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto GDS37/IPI16 (07-02-2013) y la Información Para Prescribir: GDS37/IPI16 07-02-2013, para el producto de la referencia.

### 3.1.9.6. LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLES 25 mg.

Expediente : 215610  
Radicado : 13079954  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Glaxo SmithKline Colombia S.A.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Epilepsia

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los

Pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal. Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.8, en el sentido de allegar la información para prescribir e inserto versión GDS37/IP116 (07-02-2013), con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.8, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Inserto GDS37/IPI16 (07-02-2013) y la Información Para Prescribir:  
GDS37/IPI16 07-02-2013, para el producto de la referencia.**

### **3.1.9.7. ADORLAN® TABLETAS**

Expediente : 20011990  
Radicado : 13079638 / 13069777  
Fecha : 19/09/2013 y 22/08/2013  
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene tramadol clorhidrato 25 mg, diclofenaco sódico 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia, intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos centrales, opioides psicotrópicos. Tratamiento concomitante o previo en los últimos 15 días con IMAO no selectivos, en las últimas 24 horas con imao-a selectivos. Insuficiencia respiratoria, epilepsia no controlada. Úlcera gastrointestinal, hipersensibilidad a aines, antecedentes de asma, urticaria o rinitis aguda. Vértigo, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardiaca, renal y hepática. Citopenias. No administrar en niños menores de 12 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013005808, emitido por el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta la justificación presentada por el interesado mediante el cual se solicita dejar Hipertensión arterial severa y depresión severa en el ítem de Advertencias y Precauciones como respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir para**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

prescribir para el producto de la referencia y dejar Hipertensión arterial severa y depresión severa como Advertencia.

### 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

#### 3.2.1. IG-MET G-TABS 1000 mg IG-MET G-TABS 500 mg

Expediente : 20066372  
Radicado : 2013099066  
Fecha : 03/09/2013  
Interesado : Procaps S.A  
Fabricante : Procaps s.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1000 mg metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 500 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulina dependientes), según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular, anorexia, náusea, diarrea. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

Precauciones: Acidosis láctica.

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz) que puede aparecer en caso de acumulación de metformina. Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal marcada. La incidencia de la acidosis

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia.

**Función renal:**

Como la metformina se elimina por el riñón, deben determinarse los niveles de creatinina en suero antes de iniciarse el tratamiento y vigilarse de forma regular.

En pacientes de edad avanzada, la aparición de una insuficiencia renal es frecuente y asintomática.

Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia antihipertensora o una terapia diurética y al iniciar una terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

**Administración de productos de contraste yodados**

Como la administración intravascular de materiales de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede desembocar en un fracaso renal, debe suspenderse el tratamiento con metformina antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.

**Cirugía:**

El tratamiento con metformina hidrocloreuro debe interrumpirse 48 horas antes de una cirugía programada con anestesia general, y normalmente no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas.

**Niños y adolescentes:**

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Durante ensayos clínicos controlados de 1 año de duración no se han detectado efectos de la metformina en el crecimiento o en la pubertad pero no se dispone de información a largo plazo sobre estos efectos específicos. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento cuidadoso sobre los efectos de la metformina en los niños tratados con metformina, especialmente en niños en edad pre-puberal.

**Niños entre 10 y 12 años de edad:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en niños menores de 12 años no difieren de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución al prescribir metformina en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Advertencias: Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.

- Deberán realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

- La metformina sola no provoca jamás hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina o sulfonilureas

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales.

- La dosis inicial normal es un comprimido 2 ó 3 veces al día administrado durante o después de las comidas.

- Al cabo de 10 a 15 días, la posología se ajustará en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 3 g de metformina al día.

- Si se pretende administrar Metformina en sustitución de otro antidiabético oral: suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología indicada anteriormente.

Combinación con insulina

La metformina y la insulina pueden ser utilizadas en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina se administra a la dosis inicial normal de una tableta 2-3 veces al día, mientras que la posología de insulina se ajusta en función de los niveles de glucosa en sangre

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Pacientes de edad avanzada: debido al potencial de reducción de la función renal en personas mayores, la posología de la metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal

Niños y adolescentes:

Monoterapia y combinación con insulina:

Metformina puede administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes.

La dosis inicial habitual es de 1 tableta de 500 mg una vez al día, administrada durante o después de las comidas.

\* Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucosa en sangre. Una disminución gradual de la dosis, puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es de 2 g al día, divididas en 2 o 3 dosis.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Alcohol

Aumento del riesgo de acidosis láctica durante la intoxicación alcohólica aguda, especialmente en caso de:

- Ayuno o desnutrición,
- Insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.  
Productos de contraste yodados.

La administración intravascular de productos de contraste yodados puede producir un fracaso renal que desemboque en la acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

El tratamiento con metformina debe suspenderse antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber re-evaluado la función renal y haber comprobado que es normal.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los glucocorticoides (vías sistémica y local), agonistas beta-2, y diuréticos poseen una actividad hiperglucémica intrínseca. Informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología del antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y tras su suspensión.

Efectos Adversos: Trastornos del metabolismo y nutrición:

Muy raras: Reducción de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles en suero en pacientes tratados con metformina durante un periodo prolongado. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Muy raras: Acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: alteraciones del gusto

Trastornos hepatobiliares:

Comunicaciones aisladas: alteración de pruebas hepáticas o hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación de metformina.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar la metformina en 2 ó 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo muy raras: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Evaluación del estudio farmacocinético.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de Contraindicaciones y advertencias.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a los estudios farmacocinéticos el interesado debe allegar perfiles de disolución para el producto de la referencia a diferentes pHs.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las indicaciones para el producto de la referencia así:

**Indicaciones:** Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo I (insulina dependientes), según criterio del especialista. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico. Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo II en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilúreas.

Asimismo, la Sala considera que el interesado debe armonizar las contraindicaciones con las aprobadas en el Acta No. 24 de 2012, numeral 3.3.4., quedando así:

**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, shock, 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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- **Cirugía mayor electiva.**
- **Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.**

**As como, debe incluir en Advertencias: “No se recomienda en menores de 10 años”**

### **3.2.2. DICORATE®**

Expediente : 20066845  
Radicado : 2013104376  
Fecha : 13/09/2013  
Interesado : Química Fina S.A.  
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 500 mg de divalproex.  
Cada tableta de liberación retardada contiene 250 mg de divalproex.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Indicaciones: Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. · Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. · Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

Contraindicaciones: El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa el divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como alpers o alpers-huttenlocher el divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación y aprobación de los estudios farmacocinéticos para las concentraciones de 250 mg y 500 mg, para el producto de la referencia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para la concentración de 500 mg para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 250 mg con la concentración de 500 mg.

### **3.2.3. SINO-IMPLANT II MARCA ZARIN**

Expediente : 20062372  
Radicado : 13080075/13080380  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Profesionales Ginecológicos S.A. Progyne S.A  
Fabricante : Shangai Dahua Pharmaceutical

Composición: Cada implante contiene 75 mg de levonorgestrel.

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Indicado para mujeres en edad fértil que deseen utilizar anticoncepción a largo plazo.

Contraindicaciones: El implante anticonceptivo es contraindicado para embarazadas y aquellas que estén en periodo de lactancia durante las primeras seis semanas posparto (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizado en 2008). Los implantes anticonceptivos Sino Implant no deben ser usados en pacientes con hepatitis aguda y crónica, nefritis, historial de cáncer de mama, diabetes, hipertiroidismo, presión arterial alta, trombosis, anemia de células falciformes, sangrado vaginal de etiología desconocida, enfermedad grave del hígado o ictericia, enfermedades reumáticas, y epilepsia. Sino Implant no debe insertarse en mujeres que sospechan embarazo. Las mujeres que toman anticoagulantes no deben usar este producto.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Precauciones: Las usuarias de Sino Implant deben visitar regularmente las instalaciones médicas mencionadas anteriormente para realizar visitas de seguimiento.

- Las mujeres que se embarazan durante el uso de Sino Implant deberán consultar con un médico para retirar sus implantes y llevar el embarazo a término.
- El implante debe ser retirado a final de los 4 años de uso, porque se vuelve menos efectivo. Puede ser retirado en cualquier momento dentro del periodo de los 4 años si una mujer quiere dejar de usar el método por cualquier razón.
- Se debe tener cuidado de no causar daño a las varillas del implante durante su uso.

Advertencia: Los siguientes son temas de atención que deberán tomarse en cuenta para aquéllas que usan o estén considerando el implante anticonceptivo como método anticonceptivo:

- Mujeres con historial de menstruación irregular o mujeres mayores de 45 años no deben usar Sino Implant.
- La paciente debe consultar a un médico si tiene efectos secundarios intolerables debido a Sino Implant. El implante podría ser retirado si es necesario.
- Las mujeres a quienes les han retirado sus implantes y quienes no usan otra forma de anticoncepción pueden esperar que la fertilidad regrese prontamente (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, OMS, actualizado en 2008).
- La implantación, seguimiento y retiro del Femplant, deben llevarse a cabo en un centro de planificación familiar y deben ser realizados por profesionales calificados quienes han recibido entrenamiento especializado en el proceso.

Dosificación y grupo etario: Dos varillas del anticonceptivo Sino Implant, se insertan normalmente en la primera semana del ciclo menstrual grupo etario mujeres en edad fértil PA

Vía de administración: Para uso subcutáneo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interacciones: Algunos medicamentos que disminuyen el efecto del implante anticonceptivo Sino Implant en la prevención de embarazo incluyen barbital, fenitoína, fenobarbital, carbamezapina, oxcarbazepina, primidona, topiramato y rifampicina. Productos y suplementos herbales que contienen *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan ("St. John's Wort") pueden disminuir la eficacia de Sino Implant. Si una usuaria de Sino Implant toma cualquiera de estos medicamentos, ella debería suplementar el Sino Implant con un método adicional de anticoncepción hasta un periodo de 28 días después de discontinuarla. Los médicos y las pacientes deberían discutir este asunto antes de combinar el Sino Implant con cualquiera de estas medicaciones.

Efectos adversos: Náuseas.

- Fatiga, dolor en la espalda y dolor en general.
- Pérdida/ganancia de peso.
- Malestar abdominal.
- Cambios de humor, disminución de la libido, depresión.
- Dolor o picazón del lugar del implante.
- Inflamación del cuello uterino.
- Quistes ováricos. Infección de las vías urinarias.
- Quistes de mama benignos, secreción de la mama.
- Una mujer que tiene acné o vello en exceso en su rostro o cuerpo puede experimentar un empeoramiento de estos problemas; pérdida de cabello, erupción cutánea, picazón o decoloración de la piel.

Condición de venta: Prescripción 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. 40 de 2013, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de 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. 40 de 2013, numeral 3.2.8, 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 adecuado proceso absorción.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto:

**Composición:** Cada implante contiene 75 mg de levonorgestrel.

**Forma farmacéutica:** Implante

**Indicaciones:** Indicado para mujeres en edad fértil que deseen utilizar anticoncepción a largo plazo.

**Contraindicaciones:** El implante anticonceptivo es contraindicado para embarazadas y aquellas que estén en periodo de lactancia durante las primeras seis semanas posparto (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, Organización Mundial de la Salud (OMS), actualizado en 2008). Los implantes anticonceptivos Sino Implant no deben ser usados en pacientes con hepatitis aguda y crónica, nefritis, historial de cáncer de mama, diabetes, hipertiroidismo, presión arterial alta, trombosis, anemia de células falciformes, sangrado vaginal de etiología desconocida, enfermedad grave del hígado o ictericia, enfermedades reumáticas, y epilepsia. Sino Implant no debe insertarse en mujeres que sospechan embarazo. Las mujeres que toman anticoagulantes no deben usar este producto.

**Precauciones:** Las usuarias de Sino Implant deben visitar regularmente las instalaciones médicas mencionadas anteriormente para realizar visitas de seguimiento.

- Las mujeres que se embarazan durante el uso de Sino Implant deberán consultar con un médico para retirar sus implantes y llevar el embarazo a término.

- El implante debe ser retirado a final de los 4 años de uso, porque se vuelve menos efectivo. Puede ser retirado en cualquier momento dentro del periodo de los 4 años si una mujer quiere dejar de usar el método por cualquier razón.

- Se debe tener cuidado de no causar daño a las varillas del implante durante su uso.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Advertencia:** Los siguientes son temas de atención que deberán tomarse en cuenta para aquellas que usan o estén considerando el implante anticonceptivo como método anticonceptivo:

- Mujeres con historial de menstruación irregular o mujeres mayores de 45 años no deben usar Sino Implant.
- La paciente debe consultar a un médico si tiene efectos secundarios intolerables debido a Sino Implant. El implante podría ser retirado si es necesario.
- Las mujeres a quienes les han retirado sus implantes y quienes no usan otra forma de anticoncepción pueden esperar que la fertilidad regrese prontamente (Criterios Médicos de Elegibilidad para uso Anticonceptivo, OMS, actualizado en 2008).
- La implantación, seguimiento y retiro del Femplant, deben llevarse a cabo en un centro de planificación familiar y deben ser realizados por profesionales calificados quienes han recibido entrenamiento especializado en el proceso.

**Dosificación y grupo etario:** Dos varillas del anticonceptivo Sino Implant, se insertan normalmente en la primera semana del ciclo menstrual grupo etario mujeres en edad fértil PA

**Vía de administración:** Para uso subcutáneo

**Interacciones:** Algunos medicamentos que disminuyen el efecto del implante anticonceptivo Sino Implant en la prevención de embarazo incluyen barbital, fenitoína, fenobarbital, carbamezapina, oxcarbazepina, primidona, topiramato y rifampicina. Productos y suplementos herbales que contienen *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan ("St. John's Wort") pueden disminuir la eficacia de Sino Implant. Si una usuaria de Sino Implant toma cualquiera de estos medicamentos, ella debería suplementar el Sino Implant con un método adicional de anticoncepción hasta un periodo de 28 días después de discontinuarla. Los médicos y las pacientes deberían discutir este asunto antes de combinar el Sino Implant con cualquiera de estas medicaciones.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Efectos adversos: Náuseas.**

- **Fatiga, dolor en la espalda y dolor en general.**
- **Pérdida/ganancia de peso.**
- **Malestar abdominal.**
- **Cambios de humor, disminución de la libido, depresión.**
- **Dolor o picazón del lugar del implante.**
- **Inflamación del cuello uterino.**
- **Quistes ováricos. Infección de las vías urinarias.**
- **Quistes de mama benignos, secreción de la mama.**
- **Una mujer que tiene acné o vello en exceso en su rostro o cuerpo puede experimentar un empeoramiento de estos problemas; pérdida de cabello, erupción cutánea, picazón o decoloración de la piel.**

**Condición de venta: Prescripción médica**

**Por último, la Sala recomienda se haga una interconsulta con la Superintendencia de Industria y Comercio sobre la conveniencia del nombre para el producto, teniendo en cuenta que el nombre refiere a un producto altamente tóxico**

**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.**

### **3.2.4. BORTEZOMIB 3.5 mg POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE.**

Expediente : 20066861  
Radicado : 2013104620  
Fecha : 16/09/2013  
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S  
Fabricante : United Biotech Limited.

Composición: Bortezomib 3,5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Bortezomib está indicado como terapia combinada con melfalán y prednisona para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes adultos que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

previamente no han recibido tratamiento. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa o para aquellos quienes el trasplante de médula ósea no fue exitoso o no es apropiado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Bortezomib, al boro o al manitol.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

**3.2.5. KEPPRA® TABLETAS 500 mg  
KEPPRA® TABLETAS 1000 mg**

Expediente : 19936412/19936411  
Radicado : 2013104019  
Fecha : 13/09/2013  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.  
Fabricante : UCB Pharma SA.

Composición:

Cada tableta con cubierta contiene 500 mg de levetiracetam.

Cada tableta con cubierta contiene 1000 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en: el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. En el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio farmacocinético – perfiles de disolución, para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para el producto de la referencia como evidencia de la eficacia del sistema de entrega del mismo.

### 3.2.6. CERTICAN® 0.1 mg TABLETAS DISPERSABLES CERTICAN® 0.25 mg TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 19946768  
Radicado : 2013106673  
Fecha : 19/09/2013  
Interesado : Novartis de Colombia S.A  
Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición:

Cada tableta contiene 0,1 mg de everolimus.  
Cada tableta contiene 0,25 mg de everolimus.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Trasplante de riñón y corazón  
Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímús y con corticoesteroides.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus. O a cualquiera de los excipientes. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación de los estudios de biodisponibilidad para 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 los productos de la referencia, por cuanto no ha presentado cambios que afecten la seguridad y eficacia del mismo.

**3.2.7. CERTICAN® 0.25 mg TABLETAS  
CERTICAN® 0.5 mg TABLETAS  
CERTICAN® 0.75 mg TABLETAS  
CERTICAN® 1.0 mg TABLETAS**

Expediente : 19946774/19946772/19946766/19946771

Radicado : 2013106680

Fecha : 19/09/2013

Interesado : Novartis de Colombia S.A

Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición:

Cada tableta contiene 0.25 mg de everolimus.

Cada tableta contiene 0.5 mg de everolimus.

Cada tableta contiene 0.75 mg de everolimus.

Cada tableta contiene 1.0 mg de everolimus.

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un trasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado.

En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.

**Contraindicaciones:** En pacientes con hipersensibilidad conocida a everolimus, sirolimus. O a cualquiera de los excipientes. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio de biodisponibilidad para la renovación del 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 los productos de la referencia, por cuanto no ha presentado cambios en el proceso de fabricación.

### 3.2.8. ZEITE®

Expediente : 20066625  
Radicado : 2013102021  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de imatinib.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) y de los pacientes con LMC en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica, después del fracaso de un tratamiento con interferón alfa. Imatinib también está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con tumores gastrointestinales del estroma (GIST) maligno, no resecables técnicamente o metastásicos.

Contraindicaciones: El uso de mesilato de imatinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al imatinib o a cualquiera de sus componentes.

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

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios presentados para la concentración de 100 mg para el producto de la referencia.**

### 3.2.9. MESILATO DE IMATINIB

Expediente : 20066294  
Radicado : 2013098121  
Fecha : 30/08/2013  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.  
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de imatinib  
Cada tableta recubierta contiene 400 mg de imatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Mesilato de imatinib esta indicado para:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) recientemente diagnosticada, cromosoma Filadelfia positivo, así como para el tratamiento de pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo en crisis blástica, fase acelerada o en fase crónica después de una falla o intolerancia a la terapia con alfa interferona.
- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph+) recientemente diagnosticada, cromosoma Filadelfia positivo integrados con quimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores estromales gastrointestinales (GIST), no resecables y/o metastáticos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos después resección de GIST primario.

Contraindicaciones: El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con alergia al imatinib o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Este medicamento está contraindicado para menores de 18 años. El uso de este medicamento no está aprobado para uso pediátrico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio farmacocinético y aprobación del inserto para los productos de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar oficialmente que el estudio fue hecho para el producto de la referencia, dada algunas inconsistencias encontradas en la información, tales como:

- **Por qué más de dos meses, en el tiempo de lavado?**
- **La fecha de administración de tratamiento por cuanto aparece: 6 de mayo y 20 de mayo**
- **La razón por la cual se utilizó la concentración menor (100 mg) en lugar de la mayor (400 mg)**
- **La razón por la cual no hay concordancia entre el tiempo de lavado planeado de 14 días y las fechas de hospitalización que figura en los folio 476-481, 590.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- La discordancia con respecto a los límites de edad de los voluntarios sanos que figuran en los folios 510 y 513.
- Por qué en el consentimiento informado (folio 534) figura venlafaxina en lugar de imatinib.

En cuanto a la solicitud del inserto, la Sala considera que en las indicaciones en pacientes con tumores estromales gastrointestinales debe especificar que se trata de los asociados a c-kit (CD117) es decir con TEGI kit positivo. Asimismo, debe incluir en contraindicaciones embarazo y lactancia y ampliar las interacciones medicamentosas.

### 3.2.10. TEMOZOLAMIDA

Expediente : 20067208  
Radicado : 2013107065  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición:

Cada cápsula contiene 5 mg de temozolamida  
Cada cápsula contiene 20 mg de temozolamida  
Cada cápsula contiene 100 mg de temozolamida  
Cada cápsula contiene 250 mg de temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: En pacientes adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.

- En niños de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que muestran recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC). Mielosupresión grave.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación del estudio farmacocinético 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 presentados para la concentración de 250 mg y los perfiles de disolución para las concentraciones de 100, 50 y 20 mg, para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

**3.2.11. ESCITALOPRAM TABLETAS 10 mg TABLETA RECUBIERTA.  
ESCITALOPRAM TABLETAS 20 mg TABLETA RECUBIERTA.**

Expediente : 20060039  
Radicado : 2013027989  
Fecha : 2013/03/18  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.  
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de escitalopram.  
Cada tableta contiene 20 mg de escitalopram.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones:

Antidepresivo.  
Trastornos del pánico con o sin agorafobia.  
Ansiedad social (fobia social).  
Trastornos de ansiedad generalizada.  
Trastornos obsesivo/compulsivo.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006469 emitido por el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para la concentración de 10 mg para el producto de la referencia.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo el número de la referencia para el producto de la referencia.

### 3.2.12. CARBAMAZEPINA 200 mg TABLETAS

Radicado: 13080356  
Expediente: 44056  
Fecha: 23/09/2013  
Interesado: Memphis Products S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.2.12., en el sentido aclarar que no se exija a la sociedad Memphis Products S.A. “enviar para la validación del nuevo fabricante (Colompack S.A.), estudios comparativos de lotes del fabricante actual (Laboratorios Siegfried S.A. antes Laboratorios California S.A.) y el fabricante que quiere validar (Colompack S.A.).”

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Acta No. 40 de 2013, numeral 3.2.12, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para el producto de la referencia y aclara que el fabricante para el producto es Colombopack.

### 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.3.1. SPIRIVA® RESPIMAT®

Expediente : 19991309  
Radicado : 2013104577 / 2013110383  
Fecha : 16/09/2013 y 27/09/2013  
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición: Cada dosis (2 aplicaciones por dosis) contiene 2.5 µg de tiotropio equivalente a 3.124 µg de bromuro de tiotropio monohidrato.

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Broncodilatador

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina  $< \text{o} = 50$  ml/min) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones.
- Inserto versión No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013.
- Información para prescribir versión No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Nuevas Indicaciones:

EPOC:

El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Asma:

Spiriva® Respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma que permanecen sintomáticos durante el tratamiento con al menos corticosteroides inhalados.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina  $< \text{ó} = 50 \text{ mL/min}$ ) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

Mediante radicado 2013110383 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de solicitar concepto con respecto a:

- Revisión y aprobación de la versión mas reciente (No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013) de la Información para prescribir
- Revisión y aprobación de la versión más reciente (No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013) del inserto

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones.
- Inserto versión No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013.
- Información para prescribir versión mas reciente No. 0269-04 del 01 de agosto de 2013

Quedando así:

**Nuevas Indicaciones:**

**EPOC:**

El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Asma:**

Spiriva® Respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma que permanecen sintomáticos durante el tratamiento con al menos corticosteroides inhalados.

**Nuevas contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina  $< \text{ó} = 50 \text{ mL/min}$ ) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

### 3.3.2. VIRAMUNE® TABLETAS 200 mg VIRAMUNE® SUSPENSIÓN ORAL 50 mg / 5 mL

Expediente : 225134/19904364  
Radicado : 2013098790  
Fecha : 02/09/2013  
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de nevirapina.  
Cada tableta contiene 200 mg de nevirapina.

Forma farmacéutica:

Suspensión oral.  
Tabletas.

Indicaciones: Medicamento alternativo para pacientes con infección por VIH-1  
Prevención de la transmisión perinatal de VIH.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión No. 0199-17 de julio 01 de 2013.
- Inserto versión No. 20130701

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de infección por VIH, Viramune<sup>®</sup> está indicado para ser utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. La resistencia viral emerge rápida y uniformemente cuando Viramune<sup>®</sup> se administra como monoterapia. Por consiguiente, Viramune<sup>®</sup> debe administrarse siempre en combinación con dos agentes antirretrovirales adicionales como mínimo.

Para la prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo en mujeres embarazadas que no están recibiendo una Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en el momento del trabajo de parto, Viramune<sup>®</sup> está indicado y puede utilizarse solo, como una dosis oral única para la madre durante el trabajo de parto y una dosis oral única para el bebé luego del nacimiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La monoterapia con Viramune<sup>®</sup> se ha asociado con el desarrollo de resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNT). En las mujeres y los bebés previamente tratados con una dosis única de Nevirapina como monoterapia para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de Viramune<sup>®</sup> como parte de una terapia combinada para la madre o el bebé para su propia salud puede resultar disminuida.

Cuando estén disponibles otros medicamentos antirretrovirales, el régimen de dosis única de Viramune<sup>®</sup> deberá combinarse con medicamentos antirretrovirales eficaces adicionales (tal como se recomienda en las guías reconocidas internacionalmente).

Nuevas contraindicaciones:

Viramune<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto. Viramune<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C) o con valores de AST o ALT previos a tratamiento > 5 veces el límite superior del rango normal (LSRN) sino hasta que los valores basales de AST/ALT se estabilicen en cifras < 5 veces el LSRN.

Viramune<sup>®</sup> no debe readministrarse a pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva como consecuencia de una erupción cutánea severa, erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica provocada por la Nevirapina.

Viramune<sup>®</sup> no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan tenido previamente niveles de AST o ALT > 5 veces el LRSN durante la terapia con Nevirapina y hayan tenido una recurrencia de las anomalías de la función hepática frente a la readministración de la Nevirapina.

En los casos de trastornos hereditarios poco comunes que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Las preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser utilizadas durante el tratamiento con Viramune<sup>®</sup> debido al riesgo de una reducción de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de la Nevirapina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Nuevas precauciones y advertencias:

Las primeras 18 semanas de terapia con Viramune<sup>®</sup> son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho de los pacientes para detectar la posible aparición de reacciones cutáneas severas o potencialmente fatales (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y de insuficiencia hepática/hepatitis seria.

El mayor riesgo de eventos hepáticos y reacciones cutáneas se registra en las primeras 6 semanas de la terapia.

Sin embargo, el riesgo de que se produzca algún evento hepático continúa pasado este período y deberá continuarse con el monitoreo a intervalos frecuentes. El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ (>250 mm<sup>3</sup> en mujeres adultas y >400 mm<sup>3</sup> en hombres adultos) al inicio del tratamiento con Viramune<sup>®</sup> se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos si el paciente tiene una carga plasmática detectable de ARN de VIH-1 (es decir, concentración  $\geq$  50 copias/ml) al inicio del tratamiento con Viramune<sup>®</sup>.

Dado que se ha observado una hepatotoxicidad seria y potencialmente fatal en estudios comparativos y no comparativos predominantemente en los pacientes con una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, Viramune<sup>®</sup> no debe iniciarse en mujeres adultas con recuentos de CD4+ mayores a 250 células/mm<sup>3</sup> ni en hombres adultos con recuentos de células CD4+ mayores a 400 células/mm<sup>3</sup> que tengan un nivel plasmático detectable de ARN de VIH-1 a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la suspensión del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, una reacción cutánea severa o reacciones de hipersensibilidad deben suspender Viramune<sup>®</sup> y ser evaluados por un profesional médico de inmediato.

Viramune<sup>®</sup> no debe reiniciarse luego de reacciones severas hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad.

La pauta posológica debe respetarse estrictamente, en especial durante los 14 días del período inicial.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas severas y potencialmente fatales, entre las cuales hubo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron tratamiento con Viramune®. Dichas reacciones incluyeron casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de hipersensibilidad caracterizado por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y compromiso visceral. Los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deberán monitorearse de cerca en el caso de producirse cualquier erupción cutánea aislada.

Viramune® debe suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente una erupción cutánea severa o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales (como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares y articulares o malestar general), incluyendo SSJ o NET. Viramune® deberá suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupción cutánea con síntomas constitucionales, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, o signos de algún otro compromiso visceral.

Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de la erupción cutánea constituye una de las principales toxicidades del Viramune®. El período inicial debe implementarse puesto que se ha descubierto que reduce la frecuencia de erupciones cutáneas.

La mayoría de las erupciones cutáneas asociadas con Viramune® se producen dentro de las primeras seis semanas de tratamiento, por lo que los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante dicho período en pos de la aparición de erupciones cutáneas.

Los pacientes deben ser informados respecto del hecho de que no debe efectuarse un aumento de la dosis a una posología de dos tomas diarias si apareciera alguna erupción cutánea durante el período inicial hasta que la misma se haya resuelto. El régimen posológico de 200 mg una vez al día no deberá continuarse más allá de los 28 días, momento en el cual deberá buscarse un régimen antirretroviral alternativo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En casos raros, se ha observado rabdomiólisis en pacientes que han experimentado reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de Viramune<sup>®</sup>.

Se ha comprobado que el uso concomitante de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de Viramune<sup>®</sup>) no reduce la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con Viramune<sup>®</sup>, y puede asociarse con un aumento en la incidencia de erupciones cutáneas durante las primeras 6 semanas de la terapia.

Los factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas serias incluyen falta de cumplimiento del régimen posológico inicial de 200 mg diarios durante el período inicial. La demora entre el inicio de los síntomas y la consulta médica puede incrementar el riesgo de que las reacciones cutáneas tengan un desenlace más serio. Las mujeres parecen tener riesgo mayor que los hombres de desarrollar una erupción cutánea, independientemente de que estén recibiendo una terapia que contenga o no Viramune<sup>®</sup>.

En todo paciente que experimente una erupción cutánea severa o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales tales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares o malestar generalizado deberá suspenderse la medicación y efectuarse una evaluación médica de inmediato. En estos pacientes, el tratamiento con Viramune<sup>®</sup> no debe reiniciarse.

Si los pacientes presentan una erupción cutánea para la cual existe sospechosa de una asociación con Viramune<sup>®</sup>, deberán llevarse a cabo pruebas de función hepática. Los pacientes con aumentos moderados a severos (AST o ALT > 5 veces el LSRN) deberán suspender en forma definitiva la toma de Viramune<sup>®</sup>.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción cutánea con síntomas constitucionales tales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más compromiso visceral, como ser hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, la Nevirapina deberá interrumpirse en forma definitiva y no podrá reintroducirse.

#### Reacciones hepáticas

Se han producido reacciones de hepatotoxicidad severa o potencialmente fatal, lo cual incluye cuadros de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tratamiento con Viramune<sup>®</sup>. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho. El riesgo de eventos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Sin embargo, el riesgo continua pasado este período y el monitoreo deberá continuar a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento. Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de la erupción cutánea constituye una de las principales toxicidades del Viramune<sup>®</sup>.

Los pacientes deben ser informados respecto de que, en el caso de presentar signos o síntomas de hepatitis, deberán suspender el tratamiento con Viramune<sup>®</sup> y efectuar de inmediato una consulta con un profesional médico para que evalúe su caso, evaluación ésta que debe incluir pruebas de función hepática.

En casos raros se ha observado rabdomiólisis en pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de Viramune<sup>®</sup>.

Se ha informado hepatotoxicidad seria, incluyendo insuficiencia hepática que requiere trasplante, en individuos sin infección por VIH que recibieron dosis múltiples de Viramune<sup>®</sup> en el contexto de la profilaxis post-exposición (PPE), esta indicación no está aprobada, y por ende, se desaconseja categóricamente su uso en tal indicación.

Las elevaciones de los niveles de AST o ALT a valores de > 2,5 veces el LSRN y/o la presencia de co-infección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia antirretroviral se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos durante la terapia antirretroviral en general, incluyendo los regímenes que contienen Viramune<sup>®</sup>.

El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ al inicio de la terapia con Viramune<sup>®</sup> se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos en el tratamiento de pacientes que nunca han recibido esta medicación.

En una revisión retrospectiva de pacientes que predominantemente tenían una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/ml o más, las mujeres con recuentos CD4+ > 250 células/mm<sup>3</sup> tuvieron un riesgo 12 veces mayor de eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con las mujeres con recuentos CD4+ < 250 células/mm<sup>3</sup> (11 % frente a 0,9 %).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se observó un incremento del riesgo en los hombres con niveles plasmáticos detectables de ARN de VIH y recuentos de CD4+ > 400 células/mm<sup>3</sup> (6,3 % frente a 1,2 % para los hombres con recuentos de CD4+ < 400 células/mm<sup>3</sup>). Este mayor riesgo de toxicidad en base al umbral de recuento de células CD4+ no se ha detectado en los pacientes cuya carga viral plasmática es indetectable (es decir, < 50 copias/ml).

#### Monitoreo hepático

Se han informado resultados anormales en las pruebas de función hepática con el uso de Viramune<sup>®</sup>; algunos de dichos casos se produjeron dentro de las primeras semanas de la terapia. Se han descrito con frecuencia elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, las cuales no constituyen necesariamente una contraindicación para el uso de Viramune<sup>®</sup>. Las elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para continuar la terapia.

Se recomienda enfáticamente el monitoreo de las pruebas de función hepática a intervalos frecuentes, según sea apropiado para las necesidades clínicas del paciente, en especial durante las primeras 18 semanas de tratamiento. El monitoreo clínico y de laboratorio deberá continuar durante todo el tratamiento con Viramune<sup>®</sup>. Los médicos y pacientes deberán estar alerta ante la posible aparición de signos prodrómicos o hallazgos de hepatitis, como ser anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinemia, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad hepática. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de recibir atención médica en el caso de que ello ocurra.

Ante la presencia de valores de AST o ALT > 2,5 veces el LSRN antes del tratamiento o durante el mismo, los análisis hepáticos deberán monitorearse con mayor frecuencia durante las visitas periódicas a la clínica. Viramune<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes que tengan valores de AST o ALT > 5 veces el LSRN previo al tratamiento sino hasta que los niveles basales de AST/ALT se hayan estabilizado en valores < 5 veces el LSRN.

Si los valores de AST o ALT se elevan a > 5 veces el LSRN durante el tratamiento, el tratamiento con Viramune<sup>®</sup> deberá interrumpirse de inmediato. Si los valores de AST y ALT retornan a los valores basales y el paciente no tiene signos ni síntomas clínicos de hepatitis ni síntomas constitucionales u otros hallazgos que sugieran disfunción de un órgano, puede ser posible

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

reintroducir Viramune<sup>®</sup>, sobre la base de las necesidades clínicas y el criterio del médico, evaluando cada caso en particular.

Viramune<sup>®</sup> deberá reiniciarse con un mayor grado de vigilancia clínica y de laboratorio con el régimen posológico inicial de un comprimido diario de liberación inmediata de 200 mg durante 14 días, seguido de un comprimido de Viramune<sup>®</sup> de liberación inmediata de 200 mg dos veces al día. Si las anomalías de la función hepática reaparecen, la administración de Viramune<sup>®</sup> deberá suspenderse en forma definitiva.

En el caso de presentarse un cuadro de hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia Y ADEMÁS hallazgos de laboratorio (como ser anomalías moderadas o severas de los valores de las pruebas de función hepática [excluyendo GGT]), la administración de VIRAMUNE<sup>®</sup> debe suspenderse definitivamente. Viramune<sup>®</sup> no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva a raíz de una hepatitis clínica provocada por VIRAMUNE<sup>®</sup>.

#### Otras advertencias

También se han registrado los eventos que se detallan a continuación cuando Viramune<sup>®</sup> se utilizó en combinación con otros agentes retrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estos eventos se asocian comúnmente con otros agentes antirretrovirales y es dable esperar que se produzcan cuando Viramune<sup>®</sup> se utiliza en combinación con otros agentes; sin embargo, es improbable que estos eventos se deban al tratamiento con nevirapina.

Los pacientes que reciban Viramune<sup>®</sup> o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por lo tanto, deberán permanecer bajo una observación clínica estrecha a cargo de médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH. No se ha comprobado que la terapia con Viramune<sup>®</sup> reduzca el riesgo de la transmisión horizontal del VIH-1 a otros individuos.

Si bien la utilidad de los comprimidos de Viramune<sup>®</sup> de liberación inmediata para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo ha sido

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

demostrada en lo que respecta a las mujeres que no estaban recibiendo otros antirretrovirales, se recomienda el tratamiento extendido de la madre con agentes antirretrovirales combinados antes del parto, cuando sea viable, para minimizar la transmisión del VIH-1 al bebé.

En las mujeres y los bebés previamente tratados con una dosis única de comprimidos de Viramune<sup>®</sup> de liberación inmediata y la suspensión oral para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de Viramune<sup>®</sup> como parte de una terapia combinada administradas a las mujeres o los bebés para su propia salud puede verse reducida.

Viramune<sup>®</sup> es metabolizado ampliamente por el hígado; los metabolitos de la nevirapina son eliminados principalmente por el riñón.

Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando Viramune<sup>®</sup> se administra a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

Viramune<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C).

En los pacientes adultos con disfunción renal que reciben diálisis, los resultados de farmacocinética sugieren que la implementación de la terapia de Viramune<sup>®</sup> con una dosis adicional de comprimidos de Viramune<sup>®</sup> de liberación inmediata de 200 mg luego de cada tratamiento de diálisis podría ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración del Viramune<sup>®</sup>. Por el contrario los pacientes con una  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min no requieren un ajuste de la posología de Viramune<sup>®</sup>.

En los pacientes pediátricos con disfunción renal que reciben diálisis, se recomienda que luego de cada tratamiento de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de Viramune<sup>®</sup> suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata equivalente al 50% de la dosis diaria de Viramune<sup>®</sup> suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata recomendada para ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración de Viramune<sup>®</sup>.

En las mujeres que reciben tratamiento con Viramune<sup>®</sup> no deben utilizarse métodos hormonales de control de la natalidad fuera del acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA, por su sigla en inglés) como único

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

método de anticoncepción. La nevirapina puede reducir la concentraciones plasmáticas de estas medicaciones. Por lo tanto, cuando se utiliza una terapia de hormonal postmenopáusica durante la administración de Viramune® deberá monitorearse su efecto terapéutico.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con cuadros severos de deficiencia inmunológica, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, la cual puede dar lugar a afecciones clínicas serias o bien a un agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Son ejemplos de ello retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis* [38]. Enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el contexto de reactivación inmune; sin embargo, el tiempo de inicio reportado es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento [39, 40]. Todo síntoma inflamatorio debe ser evaluado, y deberá instituirse tratamiento en los casos en que sea necesario.

#### Advertencia sobre el uso concomitante con otros fármacos

Viramune® puede alterar la exposición plasmática de otros fármacos; asimismo, otros fármacos pueden alterar la exposición plasmática de Viramune®.

No se recomienda la combinación de los siguientes compuestos con Viramune®:

Efavirenz, rifampicina, ketoconazol; delavirdina, etravirdina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), boceprevir, si no se coadministra con una dosis baja de ritonavir: fosamprenavir, saquinavir, atazanavir.

Los comprimidos de liberación inmediata de Viramune® contienen 636 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo galactosemia, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo galactosemia, no deben tomar este medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La suspensión de Viramune® contiene 6 g de sacarosa por cada dosis diaria máxima recomendada.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

La suspensión de Viramune® contiene 6,5 g de sorbitol por cada dosis diaria máxima recomendada.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

La suspensión de Viramune® contiene los excipientes metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**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, quedando así:

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión No. 0199-17 de julio 01 de 2013.
- Inserto versión No. 20130701

#### **Nuevas Indicaciones:**

**Para el tratamiento de infección por VIH: Viramune® está indicado para ser utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. La resistencia viral emerge rápida y uniformemente cuando Viramune® se administra como monoterapia. Por consiguiente, Viramune® debe administrarse siempre en combinación con dos agentes antirretrovirales adicionales como mínimo.**

**Para la prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo en mujeres embarazadas que no están recibiendo una Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en el momento del trabajo de parto, Viramune® está indicado y puede utilizarse solo, como una dosis oral única para la madre**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

durante el trabajo de parto y una dosis oral única para el bebé luego del nacimiento.

La monoterapia con Viramune® se ha asociado con el desarrollo de resistencia a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR). En las mujeres y los bebés previamente tratados con una dosis única de Nevirapina como monoterapia para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de Viramune® como parte de una terapia combinada para la madre o el bebé para su propia salud puede resultar disminuida.

Cuando estén disponibles otros medicamentos antirretrovirales, el régimen de dosis única de Viramune® deberá combinarse con medicamentos antirretrovirales eficaces adicionales (tal como se recomienda en las guías reconocidas internacionalmente).

#### **Nuevas contraindicaciones:**

Viramune® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

Viramune® no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C) o con valores de AST o ALT previos a tratamiento > 5 veces el límite superior del rango normal (LSRN) sino hasta que los valores basales de AST/ALT se establezcan en cifras < 5 veces el LSRN.

Viramune® no debe readministrarse a pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva como consecuencia de una erupción cutánea severa, erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales, reacciones de hipersensibilidad o hepatitis clínica provocada por la Nevirapina.

Viramune® no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan tenido previamente niveles de AST o ALT > 5 veces el LSRN durante la terapia con Nevirapina y hayan tenido una recurrencia de las anomalías de la función hepática frente a la readministración de la Nevirapina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los casos de trastornos hereditarios poco comunes que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Las preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben ser utilizadas durante el tratamiento con Viramune® debido al riesgo de una reducción de las concentraciones plasmáticas y de los efectos clínicos de la Nevirapina.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Las primeras 18 semanas de terapia con Viramune® son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho de los pacientes para detectar la posible aparición de reacciones cutáneas severas o potencialmente fatales (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) y de insuficiencia hepática/hepatitis seria.

El mayor riesgo de eventos hepáticos y reacciones cutáneas se registra en las primeras 6 semanas de la terapia.

Sin embargo, el riesgo de que se produzca algún evento hepático continúa pasado este período y deberá continuarse con el monitoreo a intervalos frecuentes. El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ (>250 mm<sup>3</sup> en mujeres adultas y >400 mm<sup>3</sup> en hombres adultos) al inicio del tratamiento con Viramune® se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos si el paciente tiene una carga plasmática detectable de ARN de VIH-1 (es decir, concentración ≥ 50 copias/ml) al inicio del tratamiento con Viramune®.

Dado que se ha observado una hepatotoxicidad seria y potencialmente fatal en estudios comparativos y no comparativos predominantemente en los pacientes con una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/mL o más, Viramune® no debe iniciarse en mujeres adultas con recuentos de CD4+ mayores a 250 células/mm<sup>3</sup> ni en hombres adultos con recuentos de células CD4+ mayores a 400 células/mm<sup>3</sup> que tengan un nivel plasmático detectable de ARN de VIH-1 a menos que el beneficio supere el riesgo.

En algunos casos, el daño hepático ha progresado a pesar de la suspensión del tratamiento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de hepatitis, una reacción cutánea severa o reacciones de hipersensibilidad deben suspender Viramune® y ser evaluados por un profesional médico de inmediato.

Viramune® no debe reiniciarse luego de reacciones severas hepáticas, cutáneas o de hipersensibilidad.

La pauta posológica debe respetarse estrictamente, en especial durante los 14 días del período inicial.

### Reacciones cutáneas

Se han producido reacciones cutáneas severas y potencialmente fatales, entre las cuales hubo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron tratamiento con Viramune®. Dichas reacciones incluyeron casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de hipersensibilidad caracterizado por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y compromiso visceral. Los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los pacientes deberán monitorearse de cerca en el caso de producirse cualquier erupción cutánea aislada.

Viramune® debe suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente una erupción cutánea severa o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales (como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares y articulares o malestar general), incluyendo SSJ o NET. Viramune® deberá suspenderse en forma definitiva en todo paciente que experimente reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por erupción cutánea con síntomas constitucionales, más compromiso visceral, como hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, o signos de algún otro compromiso visceral.

Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de que la erupción cutánea constituye una de las principales toxicidades del Viramune®. El período inicial debe implementarse puesto que se ha descubierto que reduce la frecuencia de erupciones cutáneas.

La mayoría de las erupciones cutáneas asociadas con Viramune® se producen dentro de las primeras seis semanas de tratamiento, por lo que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

los pacientes deben ser sometidos a un monitoreo estrecho durante dicho período en pos de la aparición de erupciones cutáneas.

Los pacientes deben ser informados respecto del hecho de que no debe efectuarse un aumento de la dosis a una posología de dos tomas diarias si apareciera alguna erupción cutánea durante el período inicial hasta que la misma se haya resuelto. El régimen posológico de 200 mg una vez al día no deberá continuarse más allá de los 28 días, momento en el cual deberá buscarse un régimen antirretroviral alternativo.

En casos raros, se ha observado rabdomiólisis en pacientes que han experimentado reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de Viramune®.

Se ha comprobado que el uso concomitante de prednisona (40 mg/día durante los primeros 14 días de la administración de Viramune®) no reduce la incidencia de erupciones cutáneas asociadas con Viramune®, y puede asociarse con un aumento en la incidencia de erupciones cutáneas durante las primeras 6 semanas de la terapia.

Los factores de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas serias incluyen falta de cumplimiento del régimen posológico inicial de 200 mg diarios durante el período inicial. La demora entre el inicio de los síntomas y la consulta médica puede incrementar el riesgo de que las reacciones cutáneas tengan un desenlace más serio. Las mujeres parecen tener riesgo mayor que los hombres de desarrollar una erupción cutánea, independientemente de que estén recibiendo una terapia que contenga o no Viramune®.

En todo paciente que experimente una erupción cutánea severa o una erupción cutánea acompañada de síntomas constitucionales tales como fiebre, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, dolores musculares o articulares o malestar generalizado deberá suspenderse la medicación y efectuarse una evaluación médica de inmediato. En estos pacientes, el tratamiento con Viramune® no debe reiniciarse.

Si los pacientes presentan una erupción cutánea para la cual existe sospechosa de una asociación con Viramune®, deberán llevarse a cabo pruebas de función hepática. Los pacientes con aumentos moderados a

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

severos (AST o ALT > 5 veces el LSRN) deberán suspender en forma definitiva la toma de Viramune®.

En el caso de producirse una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por erupción cutánea con síntomas constitucionales tales como fiebre, artralgia, mialgia y linfadenopatía, más compromiso visceral, como ser hepatitis, eosinofilia, granulocitopenia y disfunción renal, la Nevirapina deberá interrumpirse en forma definitiva y no podrá reintroducirse.

### Reacciones hepáticas

Se han producido reacciones de hepatotoxicidad severa o potencialmente fatal, lo cual incluye cuadros de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron tratamiento con Viramune®. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un período crítico que requiere de un monitoreo estrecho. El riesgo de eventos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Sin embargo, el riesgo continúa pasado este período y el monitoreo deberá continuar a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento. Los pacientes deben ser alertados respecto del hecho de la erupción cutánea constituye una de las principales toxicidades del Viramune®.

Los pacientes deben ser informados respecto de que, en el caso de presentar signos o síntomas de hepatitis, deberán suspender el tratamiento con Viramune® y efectuar de inmediato una consulta con un profesional médico para que evalúe su caso, evaluación ésta que debe incluir pruebas de función hepática.

En casos raros se ha observado rhabdomiólisis en pacientes que experimentaron reacciones cutáneas y/o hepáticas asociadas con el uso de Viramune®.

Se ha informado hepatotoxicidad seria, incluyendo insuficiencia hepática que requiere trasplante, en individuos sin infección por VIH que recibieron dosis múltiples de Viramune® en el contexto de la profilaxis post-exposición (PPE), esta indicación no está aprobada, y por ende, se desaconseja categóricamente su uso en tal indicación.

Las elevaciones de los niveles de AST o ALT a valores de > 2,5 veces el LSRN y/o la presencia de co-infección con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia antirretroviral se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hepáticos durante la terapia antirretroviral en general, incluyendo los regímenes que contienen Viramune®.

El hecho de que el paciente sea de sexo femenino y tenga recuentos elevados de CD4+ al inicio de la terapia con Viramune® se asocian con un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos en el tratamiento de pacientes que nunca han recibido esta medicación.

En una revisión retrospectiva de pacientes que predominantemente tenían una carga viral plasmática de VIH-1 de 50 copias/mL o más, las mujeres con recuentos CD4+ > 250 células/mm<sup>3</sup> tuvieron un riesgo 12 veces mayor de eventos adversos hepáticos sintomáticos en comparación con las mujeres con recuentos CD4+ < 250 células/mm<sup>3</sup> (11 % frente a 0,9 %).

Se observó un incremento del riesgo en los hombres con niveles plasmáticos detectables de ARN de VIH y recuentos de CD4+ > 400 células/mm<sup>3</sup> (6,3 % frente a 1,2 % para los hombres con recuentos de CD4+ < 400 células/mm<sup>3</sup>).

Este mayor riesgo de toxicidad en base al umbral de recuento de células CD4+ no se ha detectado en los pacientes cuya carga viral plasmática es indetectable (es decir, < 50 copias/mL).

#### Monitoreo hepático

Se han informado resultados anormales en las pruebas de función hepática con el uso de Viramune®; algunos de dichos casos se produjeron dentro de las primeras semanas de la terapia. Se han descrito con frecuencia elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, las cuales no constituyen necesariamente una contraindicación para el uso de Viramune®. Las elevaciones asintomáticas de la GGT no constituyen una contraindicación para continuar la terapia.

Se recomienda enfáticamente el monitoreo de las pruebas de función hepática a intervalos frecuentes, según sea apropiado para las necesidades clínicas del paciente, en especial durante las primeras 18 semanas de tratamiento. El monitoreo clínico y de laboratorio deberá continuar durante todo el tratamiento con Viramune®. Los médicos y pacientes deberán estar alerta ante la posible aparición de signos prodrómicos o hallazgos de hepatitis, como ser anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinemia, heces acólicas, hepatomegalia o sensibilidad

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hepática. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de recibir atención médica en el caso de que ello ocurra.

Ante la presencia de valores de AST o ALT > 2,5 veces el LSRN antes del tratamiento o durante el mismo, los análisis hepáticos deberán monitorearse con mayor frecuencia durante las visitas periódicas a la clínica. Viramune® no debe administrarse a pacientes que tengan valores de AST o ALT > 5 veces el LSRN previo al tratamiento sino hasta que los niveles basales de AST/ALT se hayan estabilizado en valores < 5 veces el LSRN.

Si los valores de AST o ALT se elevan a > 5 veces el LSRN durante el tratamiento, el tratamiento con Viramune® deberá interrumpirse de inmediato. Si los valores de AST y ALT retornan a los valores basales y el paciente no tiene signos ni síntomas clínicos de hepatitis ni síntomas constitucionales u otros hallazgos que sugieran disfunción de un órgano, puede ser posible reintroducir Viramune®, sobre la base de las necesidades clínicas y el criterio del médico, evaluando cada caso en particular.

Viramune® deberá reiniciarse con un mayor grado de vigilancia clínica y de laboratorio con el régimen posológico inicial de un comprimido diario de liberación inmediata de 200 mg durante 14 días, seguido de un comprimido de Viramune® de liberación inmediata de 200 mg dos veces al día. Si las anomalías de la función hepática reaparecen, la administración de Viramune® deberá suspenderse en forma definitiva.

En el caso de presentarse un cuadro de hepatitis clínica, caracterizada por anorexia, náuseas, vómitos, ictericia Y Además hallazgos de laboratorio (como ser anomalías moderadas o severas de los valores de las pruebas de función hepática [excluyendo GGT]), la administración de Viramune® debe suspenderse definitivamente. Viramune® no debe readministrarse en aquellos pacientes que hayan requerido la suspensión definitiva a raíz de una hepatitis clínica provocada por Viramune®.

## Otras advertencias

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

También se han registrado los eventos que se detallan a continuación cuando Viramune® se utilizó en combinación con otros agentes retrovirales: pancreatitis, neuropatía periférica y trombocitopenia. Estos eventos se asocian comúnmente con otros agentes antirretrovirales y es dable esperar que se produzcan cuando Viramune® se utiliza en combinación con otros agentes; sin embargo, es improbable que estos eventos se deban al tratamiento con nevirapina.

Los pacientes que reciban Viramune® o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por lo tanto, deberán permanecer bajo una observación clínica estrecha a cargo de médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH. No se ha comprobado que la terapia con Viramune® reduzca el riesgo de la transmisión horizontal del VIH-1 a otros individuos.

Si bien la utilidad de los comprimidos de Viramune® de liberación inmediata para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo ha sido demostrada en lo que respecta a las mujeres que no estaban recibiendo otros antirretrovirales, se recomienda el tratamiento extendido de la madre con agentes antirretrovirales combinados antes del parto, cuando sea viable, para minimizar la transmisión del VIH-1 al bebé.

En las mujeres y los bebés previamente tratados con una dosis única de comprimidos de Viramune® de liberación inmediata y la suspensión oral para la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo, la eficacia de Viramune® como parte de una terapia combinada administradas a las mujeres o los bebés para su propia salud puede verse reducida.

Viramune® es metabolizado ampliamente por el hígado; los metabolitos de la nevirapina son eliminados principalmente por el riñón.

Los resultados farmacocinéticos sugieren que debe tenerse precaución cuando Viramune® se administra a pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B).

Viramune® no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En los pacientes adultos con disfunción renal que reciben diálisis, los resultados de farmacocinética sugieren que la implementación de la terapia de Viramune® con una dosis adicional de comprimidos de Viramune® de liberación inmediata de 200 mg luego de cada tratamiento de diálisis podría ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración del Viramune®. Por el contrario los pacientes con una  $CL_{cr} \geq 20$  ml/min no requieren un ajuste de la posología de Viramune®.

En los pacientes pediátricos con disfunción renal que reciben diálisis, se recomienda que luego de cada tratamiento de diálisis los pacientes reciban una dosis adicional de Viramune® suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata equivalente al 50% de la dosis diaria de Viramune® suspensión oral o comprimidos de liberación inmediata recomendada para ayudar a contrarrestar los efectos de la diálisis sobre la depuración de Viramune®.

En las mujeres que reciben tratamiento con Viramune® no deben utilizarse métodos hormonales de control de la natalidad fuera del acetato de medroprogesterona de depósito (DMPA, por su sigla en inglés) como único método de anticoncepción. La nevirapina puede reducir las concentraciones plasmáticas de estas medicaciones. Por lo tanto, cuando se utiliza una terapia de hormonal postmenopáusica durante la administración de Viramune® deberá monitorearse su efecto terapéutico.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con cuadros severos de deficiencia inmunológica, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, la cual puede dar lugar a afecciones clínicas serias o bien a un agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Son ejemplos de ello retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis* [38]. Enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el contexto de reactivación inmune; sin embargo, el tiempo de inicio reportado es más variable y estos eventos pueden ocurrir varios meses después del inicio

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

del tratamiento [39, 40]. Todo síntoma inflamatorio debe ser evaluado, y deberá instituirse tratamiento en los casos en que sea necesario.

#### **Advertencia sobre el uso concomitante con otros fármacos**

**Viramune<sup>®</sup> puede alterar la exposición plasmática de otros fármacos; asimismo, otros fármacos pueden alterar la exposición plasmática de Viramune<sup>®</sup>.**

**No se recomienda la combinación de los siguientes compuestos con Viramune<sup>®</sup>:**

**Efavirenz, rifampicina, ketoconazol; delavirdina, etravirdina, rilpivirina, elvitegravir (en combinación con cobicistat), boceprevir, si no se coadministra con una dosis baja de ritonavir: fosamprenavir, saquinavir, atazanavir.**

**Los comprimidos de liberación inmediata de Viramune<sup>®</sup> contienen 636 mg de lactosa por cada dosis diaria máxima recomendada.**

**Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo galactosemia, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.**

**Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, por ejemplo galactosemia, no deben tomar este medicamento.**

**La suspensión de Viramune<sup>®</sup> contiene 6 g de sacarosa por cada dosis diaria máxima recomendada.**

**Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.**

**La suspensión de Viramune<sup>®</sup> contiene 6,5 g de sorbitol por cada dosis diaria máxima recomendada.**

**Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.**

**La suspensión de Viramune<sup>®</sup> contiene los excipientes metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.3.3. MIFLONIDE® 200 CÁPSULAS PARA INHALACIÓN MIFLONIDE® 400 CÁPSULAS PARA INHALACIÓN

Expediente : 20028371/20028368  
Radicado : 2013099966  
Fecha : 04/09/2013  
Interesado : Novartis Pharma A.G.

#### Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de budesonida  
Cada cápsula dura contiene 400 mg de budesonida

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación en cápsulas duras.

Indicaciones: Tratamiento del asma bronquial, coadyuvante en el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica "EPOC"

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, tuberculosis pulmonar activa quiescente, estados asmáticos, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial, micosis pulmonar.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0616-s de 4 de julio de 2013.
- Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0616-s de 4 de julio de 2013

#### Nuevas Indicaciones:

Armonización de la redacción de las indicaciones de acuerdo a la redacción del inserto y la declaración sucinta\*:

Asma bronquial

Miflonide está indicado en pacientes asmáticos para:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- El control antiinflamatorio a largo plazo del asma persistente, incluida la prevención de las reagudizaciones del asma.  
EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
  - Bronquitis obstructiva crónica, cuando esté indicado el tratamiento con corticoesteroides

Nuevas contraindicaciones:

Armonización de la redacción de las contraindicaciones, advertencias y precauciones de acuerdo a la redacción del inserto y la declaración sucinta\*:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la budesónida o a cualquiera de los excipientes de la preparación.
- Pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

Advertencias y precauciones:

Carácter preventivo del tratamiento

Se debe informar a los pacientes de que la budesónida inhalada es un tratamiento profiláctico y que deben tomarla regularmente aunque no tengan síntomas. La budesónida no alivia el broncoespasmo agudo ni es adecuada para el tratamiento primario del estado asmático u otros episodios asmáticos agudos.

- Enfermedades concomitantes:

Se debe tener un especial cuidado en los pacientes con tuberculosis pulmonar inactiva o con micosis o virosis de las vías respiratorias.

Dada la posibilidad de micosis, es necesario tener precaución a la hora de tratar a pacientes aquejados de trastornos pulmonares como las bronquiectasias y la neumoconiosis.

- Reagudizaciones del asma:

Las reagudizaciones del asma pueden requerir un aumento de la dosis de Miflonide o un tratamiento adicional con un ciclo breve de corticoesteroides por vía oral o un antibiótico en caso de infección.

Los pacientes siempre deben tener a mano un broncodilatador inhalado de corta duración como medicamento de rescate para aliviar los síntomas del asma aguda.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se aconsejará al paciente que se ponga en contacto con el médico si el asma empeora (aumento de la frecuencia del tratamiento con broncodilatadores inhalados de corta duración o síntomas respiratorios persistentes). Se ha de evaluar nuevamente al paciente y considerar la posibilidad de reforzar la terapia antiinflamatoria con un aumento de la dosis del corticoesteroide inhalado u oral.

- Broncoespasmo paradójico:

En raras ocasiones la inhalación puede causar broncoespasmos después de la administración. En caso de que se produzca un broncoespasmo paradójico, se interrumpirá de inmediato la inhalación de Miflonide y, si fuera necesario, se reemplazará por otro tratamiento. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida.

- Efectos generales:

Los corticoesteroides inhalados pueden tener efectos generales, especialmente cuando se prescriben dosis elevadas por tiempo prolongado. Estos efectos son mucho menos probables que en el caso de los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos generales figuran la supresión suprarrenal, el hipercortisolismo suprarrenal o síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento en niños y adolescentes, la disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, reacciones de hipersensibilidad y, en casos más raros, diversos efectos psicológicos o conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (sobre todo en niños). Por consiguiente, es importante ajustar la dosis del corticoesteroide inhalado a la dosis inferior que asegure el control sostenido y eficaz del asma.

- Efecto en el crecimiento:

Se recomienda controlar regularmente la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados. Si el crecimiento se retrasa, se ha de evaluar nuevamente el tratamiento con objeto de reducir la dosis del corticoesteroide inhalado, de ser posible, a la menor dosis que asegure el control eficaz y sostenido del asma. Además, se ha de considerar la posibilidad de remitir al paciente al neumólogo infantil. Se desconocen los efectos a largo plazo de la aminoración del ritmo de crecimiento asociada a los corticoesteroides inhalados, así como el efecto en la estatura definitiva del

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

adulto. No se ha estudiado adecuadamente la posibilidad de «recuperar» el crecimiento (perdido) luego de interrumpir la administración de corticoesteroides inhalados por vía oral.

- Medicamentos administrados concomitantemente:

Se debe tener cuidado cuando se administre simultáneamente y de forma prolongada Miflonide con un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, atazanavir, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona y claritromicina).

- Pacientes que inician el tratamiento con corticoesteroides:

Se suele alcanzar el efecto terapéutico en 10 días. En pacientes con una secreción mucosa excesiva en los bronquios, se puede administrar inicialmente un ciclo adicional breve (unas 2 semanas) de corticoesteroides orales.

- Pacientes corticodependientes:

Cuando se inicie el cambio de los corticoesteroides orales por la budesónida, el paciente debe hallarse en una fase relativamente estable. Durante unos 10 días, se administra una dosis alta de budesónida junto con el corticoesteroide oral utilizado hasta entonces. Luego se debe reducir gradualmente la dosis oral (por ejemplo, a razón de 2,5 mg de prednisolona o la cantidad equivalente cada mes) hasta llegar al nivel más bajo posible. No se debe suspender bruscamente el tratamiento con corticoesteroides sistémicos complementarios o con Miflonide, sino que se hará lentamente.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si se pasa de los corticoesteroides sistémicos a la budesónida, los primeros meses se debe tener especial cuidado para lograr que la reserva corticosuprarrenal del paciente sea suficiente para afrontar situaciones específicas de crisis, como traumatismos, intervenciones quirúrgicas o infecciones graves. Se debe vigilar regularmente la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Algunos pacientes necesitan un aporte suplementario de corticoesteroides en estas circunstancias; se les aconseja que lleven consigo una tarjeta donde se advierta de su trastorno, que puede ser grave. La sustitución de los corticoesteroides sistémicos por la budesónida puede revelar alergias que estaban inhibidas por aquéllos, como rinitis alérgica o eccema, y los pacientes pueden padecer letargia, dolor muscular o articular y, a veces, náuseas y vómitos. Estas alergias se deben tratar adecuadamente con antihistamínicos o corticoesteroides tópicos.

- Precauciones adicionales:

A fin de evitar la candidiasis oral, se debe aconsejar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada administración. Si el paciente contrae una candidiasis, en la mayoría de los casos responderá a un tratamiento antimicótico tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con Miflonide.

Puede ocurrir disfonía, pero este trastorno revierte fácilmente al interrumpir el tratamiento o reducir la dosis o tras dejar que descanse la voz.

Se incluye como nueva precaución y administración:

Vía de administración incorrecta:

Se han publicado casos de pacientes que, por error, ingirieron cápsulas de Miflonide en lugar de colocarlas en el dispositivo de inhalación Aerolizer. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron a efectos secundarios. El personal sanitario debe instruir al paciente en el uso correcto de Miflonide. Si la respiración de un paciente al que se le ha prescrito Miflonide no mejora, el profesional sanitario que lo atiende debe preguntarle cómo lo está usando.

**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:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 2013-PSB/GLC-0616-s de 4 de julio de 2013.
- Declaración sucinta versión 2013-PSB/GLC-0616-s de 4 de julio de 2013

#### **Nuevas Indicaciones:**

**Armonización de la redacción de las indicaciones de acuerdo a la redacción del inserto y la declaración sucinta\*:**

**Asma bronquial**

**Miflonide está indicado en pacientes asmáticos para:**

- El control antiinflamatorio a largo plazo del asma persistente, incluida la prevención de las reagudizaciones del asma.  
EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Bronquitis obstructiva crónica, cuando esté indicado el tratamiento con corticoesteroides

#### **Nuevas contraindicaciones:**

**Armonización de la redacción de las contraindicaciones, advertencias y precauciones de acuerdo a la redacción del inserto y la declaración sucinta:**

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad conocida a la budesónida o a cualquiera de los excipientes de la preparación.
- Pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

#### **Advertencias y precauciones:**

**Carácter preventivo del tratamiento**

**Se debe informar a los pacientes de que la budesónida inhalada es un tratamiento profiláctico y que deben tomarla regularmente aunque no tengan síntomas. La budesónida no alivia el broncoespasmo agudo ni es adecuada para el tratamiento primario del estado asmático u otros episodios asmáticos agudos.**

- **Enfermedades concomitantes:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se debe tener un especial cuidado en los pacientes con tuberculosis pulmonar inactiva o con micosis o virosis de las vías respiratorias. Dada la posibilidad de micosis, es necesario tener precaución a la hora de tratar a pacientes aquejados de trastornos pulmonares como las bronquiectasias y la neumoconiosis.

- **Reagudizaciones del asma:**

Las reagudizaciones del asma pueden requerir un aumento de la dosis de Miflonide o un tratamiento adicional con un ciclo breve de corticoesteroides por vía oral o un antibiótico en caso de infección. Los pacientes siempre deben tener a mano un broncodilatador inhalado de corta duración como medicamento de rescate para aliviar los síntomas del asma aguda.

Se aconsejará al paciente que se ponga en contacto con el médico si el asma empeora (aumento de la frecuencia del tratamiento con broncodilatadores inhalados de corta duración o síntomas respiratorios persistentes). Se ha de evaluar nuevamente al paciente y considerar la posibilidad de reforzar la terapia antiinflamatoria con un aumento de la dosis del corticoesteroide inhalado u oral.

- **Broncoespasmo paradójico:**

En raras ocasiones la inhalación puede causar broncoespasmos después de la administración. En caso de que se produzca un broncoespasmo paradójico, se interrumpirá de inmediato la inhalación de Miflonide y, si fuera necesario, se reemplazará por otro tratamiento. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida.

- **Efectos generales:**

Los corticoesteroides inhalados pueden tener efectos generales, especialmente cuando se prescriben dosis elevadas por tiempo prolongado. Estos efectos son mucho menos probables que en el caso de los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos generales figuran la supresión suprarrenal, el hipercorticalismo suprarrenal o síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento en niños y adolescentes, la disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, reacciones de hipersensibilidad y, en casos más raros, diversos efectos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

psicológicos o conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (sobre todo en niños). Por consiguiente, es importante ajustar la dosis del corticoesteroide inhalado a la dosis inferior que asegure el control sostenido y eficaz del asma.

- **Efecto en el crecimiento:**

Se recomienda controlar regularmente la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados. Si el crecimiento se retrasa, se ha de evaluar nuevamente el tratamiento con objeto de reducir la dosis del corticoesteroide inhalado, de ser posible, a la menor dosis que asegure el control eficaz y sostenido del asma. Además, se ha de considerar la posibilidad de remitir al paciente al neumólogo infantil. Se desconocen los efectos a largo plazo de la aminoración del ritmo de crecimiento asociada a los corticoesteroides inhalados, así como el efecto en la estatura definitiva del adulto. No se ha estudiado adecuadamente la posibilidad de «recuperar» el crecimiento (perdido) luego de interrumpir la administración de corticoesteroides inhalados por vía oral.

- **Medicamentos administrados concomitantemente:**

Se debe tener cuidado cuando se administre simultáneamente y de forma prolongada Miflonide con un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, atazanavir, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona y claritromicina).

- **Pacientes que inician el tratamiento con corticoesteroides:**

Se suele alcanzar el efecto terapéutico en 10 días. En pacientes con una secreción mucosa excesiva en los bronquios, se puede administrar inicialmente un ciclo adicional breve (unas 2 semanas) de corticoesteroides orales.

- **Pacientes corticodependientes:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cuando se inicie el cambio de los corticoesteroides orales por la budesónida, el paciente debe hallarse en una fase relativamente estable. Durante unos 10 días, se administra una dosis alta de budesonida junto con el corticoesteroide oral utilizado hasta entonces. Luego se debe reducir gradualmente la dosis oral (por ejemplo, a razón de 2,5 mg de prednisolona o la cantidad equivalente cada mes) hasta llegar al nivel más bajo posible. No se debe suspender bruscamente el tratamiento con corticoesteroides sistémicos complementarios o con Miflonide, sino que se hará lentamente.

Si se pasa de los corticoesteroides sistémicos a la budesónida, los primeros meses se debe tener especial cuidado para lograr que la reserva corticosuprarrenal del paciente sea suficiente para afrontar situaciones específicas de crisis, como traumatismos, intervenciones quirúrgicas o infecciones graves. Se debe vigilar regularmente la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Algunos pacientes necesitan un aporte suplementario de corticoesteroides en estas circunstancias; se les aconseja que lleven consigo una tarjeta donde se advierta de su trastorno, que puede ser grave. La sustitución de los corticoesteroides sistémicos por la budesónida puede revelar alergias que estaban inhibidas por aquéllos, como rinitis alérgica o eccema, y los pacientes pueden padecer letargia, dolor muscular o articular y, a veces, náuseas y vómitos. Estas alergias se deben tratar adecuadamente con antihistamínicos o corticoesteroides tópicos.

- Precauciones adicionales:

A fin de evitar la candidiasis oral, se debe aconsejar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada administración. Si el paciente contrae una candidiasis, en la mayoría de los casos responderá a un tratamiento antimicótico tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con Miflonide.

Puede ocurrir disfonía, pero este trastorno revierte fácilmente al interrumpir el tratamiento o reducir la dosis o tras dejar que descanse la voz.

Se incluye como nueva precaución y administración:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### Vía de administración incorrecta:

Se han publicado casos de pacientes que, por error, ingirieron cápsulas de Miflonide en lugar de colocarlas en el dispositivo de inhalación Aerolizer. La mayoría de estas ingestiones no se asociaron a efectos secundarios. El personal sanitario debe instruir al paciente en el uso correcto de Miflonide. Si la respiración de un paciente al que se le ha prescrito Miflonide no mejora, el profesional sanitario que lo atiende debe preguntarle cómo lo está usando.

#### 3.3.4. MICOFLAVIN® 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19996121  
Radicado : 13079966  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.  
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Composición: Cada Comprimidos recubiertos contiene 500 mg de micofenolato mofetilo.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos con el objeto de detectar una posible neutropenia. Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.6 en el sentido de allegar estudios que demuestran la seguridad y eficacia del uso del producto a largo plazo (mayor de 6 meses).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva indicación para el producto de la referencia, quedando así:

**Nuevas Indicaciones:** Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides.

**Tratamiento de Nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción.**

### **3.3.5. AGRIPPAL S1**

Expediente : 7038  
Radicado : 2013103727  
Fecha : 12/09/2013  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

A/CALIFORNIA/7/2009 (H1N1)PDM09 (cepa análoga: A/CALIFORNIA/7/2009, NYMC X-181). 15,00000 µg HA\* A/VICTORIA/361/2011 (H3N2) (CEPA ANÁLOGA: A/VICTORIA/361/2011, IVR-165) 15,00000 µg HA\*  
B/WISCONSIN/1/2010 (cepa análoga: B/HUBEI/WUJIAGANG/158/2009, NYMC BX-39) 15,00000 µg HA\*. \*Hemaglutinina

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Vacunación preventiva contra la gripa.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas y evolutivas en curso, estados febriles, alergias a las proteínas del huevo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto internacional fecha Septiembre 2013.
- Aprobación de información sucinta fecha septiembre 2013.

Nuevas 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.

Nuevas 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

Nuevas Advertencias especiales y precauciones para el uso:

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

En ningún caso Agrippal S1 deberá administrarse por vía intravascular.

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

**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:

- **Aprobación de indicaciones.**
- **Aprobación de contraindicaciones precauciones y advertencias.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de inserto internacional fecha Septiembre 2013.
- Aprobación de información sucinta fecha septiembre 2013.

**Nuevas 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.**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**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.**

**Advertencias especiales y precauciones para el uso:**

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

**En ningún caso Agrippal S1 deberá administrarse por vía intravascular.**

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

**3.3.6. TRAYENTA<sup>®</sup> DUO 2,5 mg/500 mg  
TRAYENTA<sup>®</sup> DUO 2.5 mg/850 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
TRAYENTA<sup>®</sup> DUO 2.5 mg/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20036717/20044943/20044944

Radicado : 2013095741

Fecha : 26/08/2013

Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Composición:

Cada tableta contiene:

Linagliptina 2.5 mg + metformina clorhidrato 500 mg

Linagliptina 2.5 mg + metformina clorhidrato 850 mg

Linagliptina 2.5 mg + metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Trayenta® duo es un medicamento que se indica como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta® duo se indica para administrarlo combinado con una sulfonilúrea (su) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como complemento de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilúrea resultan insuficientes.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética o pre-coma diabético. Alcoholismo crónico o agudo. Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min). Condiciones clínicas agudas o crónicas que puedan causar hipoxia tisular como falla cardíaca o respiratoria, infarto agudo de miocardio o choque recientes. Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: Deshidratación, infecciones severas, choque o administración intravascular de medios de contraste yodados. Menores de 18 años, embarazo y lactancia. Precauciones y advertencias: este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) o con condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: Deshidratación, infecciones severas, choque o administración intravascular de medios de contraste yodados.

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. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inseto versión No. 20130624.
- Información para prescribir versión No. 0277-03 del 24 de Junio de 2013.

Nuevas Indicaciones: Trayenta<sup>®</sup> Duo es un medicamento que se indica como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta<sup>®</sup> Duo se indica para administrarlo combinado con una sulfonilurea (SU) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como complemento de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes.

Trayenta<sup>®</sup> Duo se indica como terapia coadyuvante de la insulina (es decir, tratamiento de triple combinación) como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control glucémico en los pacientes quienes con la insulina y metformina solas no logran el control glucémico adecuado.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min).
- Afecciones agudas que pueden alterar la función renal: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste iodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Alcoholismo agudo.
- alcoholismo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Advertencias y precauciones especiales:

#### Generales

Trayenta<sup>®</sup> Duo no se debe administrar a los pacientes con diabetes tipo 1 ni se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Pancreatitis

Ha habido reportes post-venta de pancreatitis aguda en pacientes tomando linagliptina. Si se sospecha pancreatitis, Trayenta<sup>®</sup> Duo debe ser discontinuado.

#### Hipoglucemia

La linagliptina sola mostró incidencia de hipoglucemia similar al placebo. En los ensayos clínicos en los que la linagliptina era parte del tratamiento combinado con agentes no considerados causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidindionas), los índices de hipoglucemia informados con linagliptina fueron similares a los informados por los pacientes que recibieron el placebo.

Se sabe que las sulfonilureas son causantes de hipoglucemia; por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra Trayenta<sup>®</sup> Duo junto con una sulfonilurea. Se puede disminuir la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina es causante de hipoglucemia. Por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra Trayenta<sup>®</sup> Duo junto con insulina. Se puede considerar disminuir la dosis de insulina.

La metformina sola no es causante de hipoglucemia en condiciones normales de administración, pero en los casos de deficiencia de calorías en la ingesta, de actividad física muy exigente sin compensación con suplementos calóricos, o durante la administración concomitante de otros agentes reductores de la glucosa (como las sulfonilureas y la insulina) o de etanol, puede aparecer hipoglucemia.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy esporádica pero grave (alta frecuencia de mortalidad si no se instala el tratamiento de inmediato) que puede ser causada por la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos informados corresponden, en su mayoría, a pacientes diabéticos con insuficiencia renal de grado significativo. La incidencia de acidosis láctica se puede y se debe disminuir evaluando también otros factores de riesgo relacionados, como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier afección relacionada con hipoxia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Diagnóstico

Se debe tener en cuenta el riesgo de acidosis láctica ante la presencia de signos inespecíficos, como los calambres musculares con trastornos digestivos, como por ejemplo, dolores abdominales y astenia intensa.

La acidosis láctica se caracteriza por la presencia de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los valores de laboratorio para establecer un diagnóstico son disminución del pH sanguíneo, nivel de lactato plasmático mayor que 5 mmol/l, y aumento del desequilibrio aniónico y de la relación lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica, se debe interrumpir la administración del clorhidrato de metformina e internar al paciente de inmediato.

### Función renal:

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, se debe determinar el nivel de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento, y periódicamente durante el tratamiento

- Por lo menos 1 vez por año en el paciente con función renal normal,
- Por lo menos de 2 a 4 veces por año en el paciente cuyo nivel de creatinina sérica está en el límite superior de normalidad, y en el paciente geriátrico.

La disminución de la función renal en el paciente geriátrico es frecuente y asintomática. Se deben tomar precauciones especiales en los casos de riesgo de deterioro de la función renal, por ejemplo, al comenzar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o ante la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroides.

### Administración de agentes de contraste iodados

Como la administración intravascular de agentes de contraste iodados para estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, la administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir antes del estudio o al momento de hacerlo, y durante las 48 horas siguientes, y retomarla cuando la función renal se haya evaluado otra vez y se haya determinado su normalidad (ver Interacciones).

### Intervención quirúrgica

La administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir 48 horas antes de toda intervención quirúrgica con anestesia general, raquídea o

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

peridural. Se puede retomar a las 48 horas de la cirugía o tras la recuperación de la ingesta oral únicamente cuando se haya determinado la normalidad de la función renal.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inseto versión No. 20130624.
- Información para prescribir versión No. 0277-03 del 24 de Junio de 2013.

**Nuevas Indicaciones:** Trayenta<sup>®</sup> Duo es un medicamento que se indica como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control de la glucemia en los adultos con diabetes mellitus tipo 2 para quienes el tratamiento con linagliptina y metformina es apropiado, en los pacientes para los que la metformina sola resulta insuficiente, y en los que están en tratamiento y logran buen control con la combinación libre de linagliptina y metformina.

Trayenta<sup>®</sup> Duo se indica para administrarlo combinado con una sulfonilurea (SU) (por ejemplo, tratamiento combinado triple) como complemento de la alimentación y la actividad física a los pacientes para quienes la dosis tolerada máxima de metformina y una sulfonilurea resultan insuficientes.

Trayenta<sup>®</sup> Duo se indica como terapia coadyuvante de la insulina (es decir, tratamiento de triple combinación) como complemento de la alimentación y la actividad física para mejorar el control glucémico en los pacientes quienes con la insulina y metformina solas no logran el control glucémico adecuado.

**Nuevas contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos linagliptina o clorhidrato de metformina, o ambos, o a alguno de los excipientes.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Cetoacidosis diabética.
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 60 ml/min).
- Afecciones agudas que pueden alterar la función renal: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de agentes de contraste iodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Alcoholismo agudo.
- alcoholismo.

#### Advertencias y precauciones especiales:

##### Generales

Trayenta<sup>®</sup> Duo no se debe administrar a los pacientes con diabetes tipo 1 ni se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

##### Pancreatitis

Ha habido reportes post-venta de pancreatitis aguda en pacientes tomando linagliptina. Si se sospecha pancreatitis, Trayenta<sup>®</sup> Duo debe ser discontinuado.

##### Hipoglucemia

La linagliptina sola mostró incidencia de hipoglucemia similar al placebo. En los ensayos clínicos en los que la linagliptina era parte del tratamiento combinado con agentes no considerados causantes de hipoglucemia (metformina, tiazolidindionas), los índices de hipoglucemia informados con linagliptina fueron similares a los informados por los pacientes que recibieron el placebo.

Se sabe que las sulfonilureas son causantes de hipoglucemia; por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra Trayenta<sup>®</sup> Duo junto con una sulfonilurea. Se puede disminuir la dosis de la sulfonilurea.

Se sabe que la insulina es causante de hipoglucemia. Por lo tanto, se advierte que se deben tomar precauciones cuando se administra Trayenta<sup>®</sup> Duo junto con insulina. Se puede considerar disminuir la dosis de insulina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La metformina sola no es causante de hipoglucemia en condiciones normales de administración, pero en los casos de deficiencia de calorías en la ingesta, de actividad física muy exigente sin compensación con suplementos calóricos, o durante la administración concomitante de otros agentes reductores de la glucosa (como las sulfonilureas y la insulina) o de etanol, puede aparecer hipoglucemia.

### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy esporádica pero grave (alta frecuencia de mortalidad si no se instala el tratamiento de inmediato) que puede ser causada por la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos informados corresponden, en su mayoría, a pacientes diabéticos con insuficiencia renal de grado significativo. La incidencia de acidosis láctica se puede y se debe disminuir evaluando también otros factores de riesgo relacionados, como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier afección relacionada con hipoxia.

### Diagnóstico

Se debe tener en cuenta el riesgo de acidosis láctica ante la presencia de signos inespecíficos, como los calambres musculares con trastornos digestivos, como por ejemplo, dolores abdominales y astenia intensa.

La acidosis láctica se caracteriza por la presencia de disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los valores de laboratorio para establecer un diagnóstico son disminución del pH sanguíneo, nivel de lactato plasmático mayor que 5 mmol/l, y aumento del desequilibrio aniónico y de la relación lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica, se debe interrumpir la administración del clorhidrato de metformina e internar al paciente de inmediato.

### Función renal:

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal, se debe determinar el nivel de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento, y periódicamente durante el tratamiento

- Por lo menos 1 vez por año en el paciente con función renal normal,
- Por lo menos de 2 a 4 veces por año en el paciente cuyo nivel de creatinina sérica está en el límite superior de normalidad, y en el paciente geriátrico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La disminución de la función renal en el paciente geriátrico es frecuente y asintomática. Se deben tomar precauciones especiales en los casos de riesgo de deterioro de la función renal, por ejemplo, al comenzar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o ante la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroides.

#### **Administración de agentes de contraste iodados**

Como la administración intravascular de agentes de contraste iodados para estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, la administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir antes del estudio o al momento de hacerlo, y durante las 48 horas siguientes, y retomarla cuando la función renal se haya evaluado otra vez y se haya determinado su normalidad (ver Interacciones).

#### **Intervención quirúrgica**

La administración de clorhidrato de metformina se debe interrumpir 48 horas antes de toda intervención quirúrgica con anestesia general, raquídea o peridural. Se puede retomar a las 48 horas de la cirugía o tras la recuperación de la ingesta oral únicamente cuando se haya determinado la normalidad de la función renal.

### **3.3.7. METHADOSE® 10 mg**

Expediente : 19966033

Radicado : 2013093212

Fecha : 20/08/2013

Interesado : U.A.E. Fondo Nacional De Estupefacientes - Ministerio De Salud Y Protección.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de metadona clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico narcótico. Útil en la detoxificación del farmacodependiente a la heroína y sus derivados morfínicos. Mantenimiento y tratamiento en la adicción a derivados morfínicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, depresión respiratoria, disfunción renal o

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hepática, edema pulmonar secundario o irritación química, traumatismo craneoencefálico. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO.

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación.
- Aprobación de inserto versión V 1.0 de 15/08/2013.
- Aprobación de información para prescribir V1.0 de 15/08/2013.

Nuevas Indicaciones:

1. Para el tratamiento de dolor moderado a severo que no responde a analgésicos no narcóticos.
2. Para tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina).
3. Para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de Methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia.

La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

Advertencias:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La depresión respiratoria es el principal peligro asociado con la administración de clorhidrato de metadona. El efecto de depresión respiratoria pico causado por la administración de metadona usualmente ocurre de forma tardía y persiste por más tiempo que sus efectos analgésicos pico, esto se ve con mayor frecuencia en pacientes que reciben por primera vez un analgésico opioide. Estas características pueden apreciarse de igual manera en casos de sobredosis iatrogénica, particularmente durante la iniciación del tratamiento y durante la titulación de la dosis.

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes, de forma incompleta, a la metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. Por lo tanto, es crítico entender la farmacocinética de la metadona cuando se cambian pacientes de otros opioides. Un alto grado de “tolerancia opioide” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes ancianos o debilitados; así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia aún cuando dosis terapéuticas moderadas puedan disminuir la ventilación pulmonar de forma peligrosa.

La metadona debería administrarse con extrema precaución a los pacientes con condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida tales como: Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale, obesidad severa, síndrome de apnea del sueño, mixedema, cifoescoliosis y depresión del SNC o coma. En estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio mientras que se incrementa en forma simultánea la resistencia de las vías aéreas hasta el punto de apnea. Deberían considerarse analgésicos no opioides alternativos y la metadona debería utilizarse en la dosis más baja efectiva y solamente bajo cuidadosa supervisión médica.

Efectos sobre la conducción cardiaca:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Diferentes estudios, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales cardiacos de potasio y prolonga el intervalo QT. Casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamientos con dosis altas (mayor a 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes con dolor en tratamiento con altas y/o múltiples dosis diarias de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis utilizadas comúnmente para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los casos observados en dosis de mantenimiento típicas, la medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona posee el potencial de efectos adversos sobre la conducción cardiaca en algunos pacientes.

La metadona debería administrarse con precaución particular a pacientes en riesgo de desarrollar intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso diurético concomitante, hipopotasemia, hipomagnesemia). Se recomienda monitoreo cuidadoso cuando se utiliza metadona en pacientes con una historia de anomalías de conducción cardiaca, aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardiaca y en otros casos cuando la historia o el examen físico sugieren un riesgo aumentado de arritmia. La prolongación QT se ha reportado en pacientes sin historia cardiaca previa que recibieron altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollan prolongación QT mientras están en tratamiento de metadona deberían evaluarse en cuanto a la presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. En el uso de metadona para tratar el dolor, el riesgo de prolongación QT y el desarrollo de arritmias deberían ponderarse contra el beneficio del adecuado manejo del dolor y la disponibilidad de terapias alternativas.

El tratamiento con metadona para terapia analgésica en pacientes con dolor agudo o crónico debe iniciarse únicamente si se considera que el potencial benéfico del tratamiento analgésico o paliativo con metadona sobrepasa el riesgo de prolongación QT que se ha reportado con el uso de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado en forma sistemática.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Al utilizar metadona debe llevarse a cabo una valoración riesgo beneficio individual y debe incluirse evaluación del paciente e historia clínica completa. Para los pacientes que se consideren en riesgo, debe realizarse un cuidadoso monitoreo de status cardiovascular, buscando prolongación del QT y arritmias, entre otros trastornos descritos previamente.

#### Mal uso, abuso y desviación de opioides

La metadona es un opioide agonista mu con una propensión al abuso similar a aquella de la morfina y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona, de forma similar a la morfina y otros opioides utilizados para analgesia, tiene el potencial de ser objeto de abuso y está sujeta a desviación criminal.

La metadona podría ser objeto de abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, legal o ilícitamente. Esto debería considerarse cuando se prescribe o dispensa Methadose en situaciones donde el médico clínico está preocupado acerca de un incremento en el riesgo de mal uso, abuso o desviación.

Las preocupaciones acerca del abuso, adicción y desviación no deben evitar el manejo apropiado el dolor.

Los médicos deberían entrar en contacto con su junta estatal de licenciamiento profesional o la autoridad estatal de sustancias controladas en busca de información sobre cómo prevenir y detectar abuso o desviación de este producto.

#### Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazina, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

#### Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Heridas en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:

Los efectos depresores de la respiración de los opioides y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden estar exagerados marcadamente en presencia de heridas en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en presión intracraneal. Adicionalmente, los opioides producen efectos que pueden ocultar el curso clínico de pacientes con heridas en la cabeza. En tales pacientes, la metadona debería utilizarse con precaución, y solamente si ésta se considera esencial.

Condiciones abdominales agudas:

La administración de opioides puede ocultar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Efecto hipotensor:

La administración de metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea normal está comprometida (por ejemplo depleción severa de volumen).

Abuso y dependencia de medicamentos:

Methadose contiene metadona, un opioide agonista mu con una propensión de abuso similar a otros agonistas opioides y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona y otros opioides utilizados en analgesia pueden ser objeto de abuso y están sujetos a desviación criminal.

El abuso de metadona presenta un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo se incrementa con el abuso simultáneo de metadona con alcohol y otras sustancias. Adicionalmente, el abuso de medicamento parenteral se asocia comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas tales como la hepatitis y VIH.

La adicción a medicamento se caracteriza por uso compulsivo, uso para propósitos no médicos y uso continuado a pesar del daño o riesgo de daño. La adicción a medicamentos es una enfermedad tratable que utiliza un abordaje multidisciplinario pero la recaída es común.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El comportamiento “de búsqueda de medicamentos” es muy común en adictos y en quienes abusan de medicamentos. Las tácticas para búsqueda de medicamentos incluyen llamadas de emergencia o visitas cerca del fin de las horas de consulta, negarse a someterse a un examen, prueba o remisión apropiados, reclamos repetidos de pérdida de prescripciones, manipulación de las prescripciones y renuencia a suministrar registros médicos previos o información para contacto de otros médicos tratantes. “Doctor shopping” (visitar múltiples prescriptores) para obtener prescripciones adicionales es común entre quienes abusan de medicamentos y la gente que sufre de adicción no tratada. Sin embargo, debería ser importante observar que la preocupación por alcanzar un alivio adecuado del dolor puede ser un comportamiento apropiado en un paciente con deficiente control del dolor.

Dependencia y tolerancia física:

El abuso y la adicción son separados y diferentes de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deberían ser conscientes de que la adicción puede no estar acompañada de tolerancia simultánea y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Adicionalmente, el abuso de opioides puede ocurrir en ausencia de una adicción verdadera y se caracteriza por mal uso para propósitos no médicos, frecuentemente en combinación con otras sustancias psicoactivas. La metadona, como otros opioides, se ha desviado para uso no médico. El mantenimiento cuidadoso de registros de información de prescripción, que incluyen cantidad, frecuencia y solicitudes de renovación se recomienda enfáticamente.

La valoración apropiada del paciente, prácticas de prescripción apropiadas, reevaluación periódica de la terapia y dispensación y almacenamiento adecuado son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de medicamentos opioides.

Los lactantes nacidos de madres físicamente dependientes de opioides pueden también ser físicamente dependientes y pueden exhibir dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia.

Precauciones:

General:

En el tratamiento de dolor, la metadona suministrada en un programa de dosis fija puede tener un índice terapéutico estrecho en ciertas poblaciones de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pacientes, especialmente cuando se combina con otros medicamentos. Debería reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia opioide con metadona sobrepasan los riesgos potenciales conocidos de anomalías de conducción cardíaca, depresión respiratoria, estados mentales alterados e hipotensión postural.

La metadona debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos, en pacientes sensibles a depresores del sistema nervioso central, en pacientes con enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática y en pacientes con comorbilidades o medicamentos concomitantes que predispongan a arritmias cardíacas.

La selección de pacientes que recibirán un tratamiento con metadona debe regirse por los mismos principios que aplican al uso de otros opioides. Los médicos deberían individualizar el tratamiento en cada caso, teniendo en cuenta el alto grado de variabilidad entre pacientes en eficacia y metabolismo de la metadona.

Interacciones con medicamentos:

Los resultados in vitro sugieren que la metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y en una menor extensión por parte de CYP2C9 y CYP2D6. La coadministración de metadona con inductores CYP puede resultar en un metabolismo más rápido y una disminución de la eficacia del medicamento; la coadministración con inhibidores CYP puede reducir el metabolismo y potenciar los efectos de la metadona. Aunque medicamentos anti-retrovirales tales como efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir y la combinación lopinavir + ritonavir se conoce que inhiben CYPs, se ha mostrado que reducen los niveles plasmáticos de metadona, posiblemente debido a su actividad de inducción de CYP.

Por lo tanto, los medicamentos administrados simultáneamente con metadona deberían evaluarse en cuanto a potencial de interacción.

Se recomienda a los médicos evaluar la respuesta individual a la terapia instaurada.

Antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Como otros agonistas MU, los pacientes que reciben metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas y agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides. Como lo son naloxona, naltrexona, pentazocina, nalbufina, butorfanol, y buprenorfina.

**Agentes anti retrovirales:**

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, combinación lopinavir + ritonavir: La coadministración de estos agentes anti retrovirales resultó en depuración incrementada o niveles plasmáticos disminuidos de metadona. Los pacientes que reciben metadona al comenzar el tratamiento con estos medicamentos anti retrovirales, deben monitorearse en cuanto a signos que sugieran eventos secundarios o falta de eficacia para evaluar cambios de dosificación.

Didanosina y Estavudina: Evidencia experimental demuestra que la metadona disminuyó el área bajo la curva y los niveles pico para Didanosina y Estavudina, con una disminución más significativa para Didanosina. La disposición de la metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: Evidencia experimental demostró que la metadona incrementó el área bajo la curva (AUC) de tiempo - concentración de Zidovudina lo cual podría resultar en efectos tóxicos.

**Inductores del citocromo P 450:**

Los pacientes que reciben metadona e inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben monitorearse en cuanto a evidencia de síntomas de abstinencia y en consecuencia la dosis de metadona debería ajustarse. Las siguientes interacciones con medicamentos se reportaron a continuación de la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

Rifampicina: En pacientes estables con el uso de metadona, la administración concomitante de Rifampicina resultó en una marcada reducción de los niveles séricos de metadona y una simultánea aparición de síntomas de abstinencia.

Fenitoína: En un estudio farmacocinético con pacientes en terapia de mantenimiento de metadona, la administración de fenitoína (250 mg b.i.d. inicialmente por 1 día seguido por 300 mg QD durante 3 a 4 días) resultó en una reducción de aproximadamente 50 % de la exposición de metadona y aparición secundaria de síntomas de abstinencia. Al discontinuar la fenitoína, los síntomas de abstinencia disminuyeron y la exposición de metadona

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

incrementó hasta un nivel comparable a aquel previo a la administración de fenitoína.

Hierba de San Juan, Fenobarbital, Carbamazepina: La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede resultar en síntomas de abstinencia.

**Inhibidores del citocromo P450:**

Puesto que el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por la isozima CYP3A4, la coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede causar depuración disminuida de metadona. Los resultados clínicos esperados serían efectos opioides incrementados o prolongados. Así, los pacientes tratados con metadona que reciben inhibidores fuertes de la CYP3A4 de forma concomitante, tales como agentes anti fúngicos tipo azol (por ejemplo ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo eritromicina), deben monitorearse cuidadosamente y deben evaluarse las dosis utilizadas según sea el caso. Algunos inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina), pueden incrementar los niveles plasmáticos de metadona con la coadministración con metadona y resultar en un incremento de los efectos opiáceos y/o toxicidad.

Voriconazol - La administración de dosis orales repetidas de voriconazol (400 mg Q12h por 1 día, luego 200 mg Q12h durante 4 días) incrementó las Cmax y AUC de (R)-metadona en un 31 % y 47 %, respectivamente, en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y AUC de (S)- metadona se incrementaron en 65 % y 103 %, respectivamente. Concentraciones plasmáticas incrementadas de metadona han sido asociadas con toxicidad que incluye prolongación QT. El monitoreo frecuente en cuanto a eventos adversos y la toxicidad relacionada con metadona se recomienda durante la coadministración. La reducción de dosis de metadona puede ser necesaria.

**Otros:**

**Inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO):** Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes durante 14 días. Reacciones similares no habían sido reportadas con metadona hasta ahora. Sin embargo, si el uso de metadona es necesario en tales pacientes, debe realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis pequeñas, incrementales y repetidas de metadona se administran

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

durante el curso de varias horas mientras que la condición y signos vitales del paciente están bajo cuidadosa observación.

**Desipramina:** Los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración simultánea de metadona.

**Potenciales agentes generadores de arritmia:**

Es necesario tener extrema precaución cuando cualquier medicamento con potencial conocido de prolongar el intervalo QT es prescrito en conjunto con metadona. Interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con el uso concomitante de metadona y los potenciales agentes generadores de arritmia tales como los antiarrítmicos clase I y clase III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos y bloqueadores del canal de calcio.

Debería tenerse precaución cuando se prescribe metadona de forma concomitante con medicamentos capaces de inducir alteraciones de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y en casos excepcionales hormonas mineralocorticoides.

**Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se utiliza en conjunto con alcohol, otros opioides o depresores del SNC y drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Se han reportado muertes cuando se abusa de metadona en conjunto con benzodiacepinas.

**Ansiedad:** Puesto que la metadona, si se utiliza por parte de pacientes tolerantes a una dosis de mantenimiento constante, no actúa como un tranquilizante, los pacientes que se mantenían en este medicamento reaccionarán a los problemas y tensiones de la vida con los mismos síntomas de ansiedad que lo hacen los otros individuos. El médico no debería confundir tales síntomas con aquellos de la abstinencia de narcóticos y no debería intentar tratar la ansiedad incrementando la dosis de metadona. La acción de la metadona en el tratamiento de mantenimiento se limita al control de los síntomas de abstinencia de narcóticos y no es efectiva para el alivio de la ansiedad general.

**Dolor agudo:** Los pacientes de mantenimiento en una dosis estable de metadona que experimentaron trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

incluyen opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similar. Debido a la tolerancia a opioides inducida por la metadona, cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes de metadona, se utilizarán dosis más altas y/o más frecuentes que en pacientes no tolerantes.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides con metadona

La interrupción abrupta de opioides puede llevar al desarrollo de síntomas de abstinencia a opioides. La presentación de estos síntomas ha sido asociada con un riesgo incrementado de pacientes susceptibles a la recaída por uso de drogas ilícitas y debe considerarse cuando se valoran los riesgos y beneficios del uso de metadona.

Tolerancia y dependencia física:

La tolerancia es la necesidad de incrementar dosis de opioides para mantener un efecto definido (tal como la analgesia) que antes se alcanzaba con dosis inferiores (en la ausencia de progreso de enfermedad y otros factores externos).

La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta del medicamento o al momento de la administración de un antagonista. La dependencia física y/o tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opioides.

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia. La abstinencia de opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas que se pueden desarrollar incluyen irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor de articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náusea, anorexia, vómitos, diarrea y/o incremento de la presión sanguínea, de la frecuencia respiratoria o de la frecuencia cardíaca.

En general, la metadona administrada en forma crónica no debería interrumpirse abruptamente.

Pacientes de riesgo especial:

La metadona debería suministrarse con precaución y la dosis inicial reducirse en ciertos pacientes, tales como ancianos y debilitados, y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones usuales apropiadas al uso de opioides parenterales deberían observarse y la posibilidad de depresión respiratoria siempre debería tenerse en mente.

Información para los pacientes:

- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como todos los opioides, puede alterar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinaria.
- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como otros opioides, puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.
- A los pacientes se les debe advertir que el alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión aditiva del SNC cuando se recibe con este producto y deben evitarse.
- Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediatamente si experimentan síntomas que sugieren una arritmia (tales como palpitaciones, mareo, vértigo o síncope) cuando toman metadona.
- A los pacientes que inician tratamiento con metadona para tratamiento de dependencia a opioides se les debe explicar que cada dosis de metadona se “mantendrá” por periodos más prolongados a medida que el tratamiento progresa, permitiendo intervalos posológicos mas amplios.
- Los pacientes que buscan interrumpir el tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia de opioides deben ser advertidos del alto riesgo de recaída en el uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento de metadona.
- Los pacientes deben ser instruidos para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y otros miembros del hogar. La ingestión accidental o deliberada por parte del niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deben ser advertidos para desechar metadona no utilizada de forma tal que individuos diferentes al paciente al que se le prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad:

Carcinogénesis: Se han publicado los resultados de la valoración de carcinogenicidad en ratones B6C2F1 y ratas Fischer 344 a continuación de la administración dietaria de dos dosis de metadona HCl. Los ratones consumieron 15 mg/kg/día o 60 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 0.6 y 2.5 veces la dosis oral diaria humana de 120 mg/día con base en el área de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se presentó un incremento significativo en adenomas de la pituitaria en ratones hembra tratados con 15 mg/kg/día pero no con 60 mg/kg/día. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasma en ratas macho. Debido al consumo disminuido de alimento en machos a la dosis alta, las ratas macho consumieron 16 mg/kg/día y 28 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 1.3 y 2.3 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación de área de la superficie corporal. En contraste, ratas hembra consumieron 46 mg/kg/día u 88 mg/kg/día por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 3.7 y 7.1 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación del área de la superficie corporal. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasmas bien fuera en ratas macho o hembra.

Mutagénesis: Existen varios informes publicados sobre la toxicidad genética potencial de la metadona. La metadona dio resultado negativo en ensayos para ruptura y separación de cromosomas, y mutaciones de genes letales recesivos ligados al sexo en células germinales de *Drosophila* utilizando procedimientos de alimentación e inyección. En contraste, la metadona dio resultados positivos en el ensayo letal dominante in vivo en ratones y en el ensayo de aberración cromosomal espermatogónica en mamífero in vivo. Adicionalmente, la metadona dio resultados positivos en el sistema de reparación de ADN de *E. coli* y ensayos de mutación directa en *Neurospora crassa* y linfoma de ratón.

Fertilidad: La función reproductora en hombres puede disminuirse mediante el tratamiento de metadona. Las reducciones en el volumen del eyaculado y en las secreciones de la próstata y de la vesícula seminal se han reportado en individuos tratados con metadona.

Adicionalmente, se han reportado reducciones en los niveles de testosterona sérica y de motilidad de esperma, y anomalías en la morfología del esperma. Estudios en animales publicados suministran datos adicionales que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

indican que el tratamiento de metadona en machos puede alterar la función reproductora. La metadona produce una regresión significativa de los órganos sexuales accesorios y los testículos de los ratones y ratas macho. Datos adicionales se han publicado indicando que el tratamiento de metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) incrementó la letalidad de embriones y la mortalidad neonatal. El examen del contenido uterino de ratones hembra no expuestas a metadona que se cruzaron con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento de metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

#### Embarazo:

Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C: No existe ningún estudio controlado de uso de metadona en mujeres embarazadas que pudiera utilizarse para establecer seguridad. Sin embargo, una revisión de expertos de datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo mediante el Sistema de información teratogénico (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (la cantidad y calidad de los datos se valoró como “limitada hasta justo”). Sin embargo los datos son insuficientes para afirmar que no existe ningún riesgo (TERIS, última revisión de octubre de 2002). Las mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona se ha reportado que tienen cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se comparan con mujeres que utilizan drogas ilícitas. Varios factores complican la interpretación de investigaciones de los niños de madres que toman metadona durante el embarazo. Éstos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos tales como nutrición, infecciones y circunstancias psicosociales, información limitada con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y el hecho de que la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo. Adicionalmente, estudios reportados generalmente comparan el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos en pacientes de dolor a los que se prescribe metadona durante el embarazo no está clara.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se ha detectado metadona en fluido amniótico y plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina del neonato en concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Una serie retrospectiva de 101 mujeres embarazadas dependientes de opiáceos que se sometieron a desintoxicación de opiáceos interna con metadona no demostró ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o de parto prematuro en el tercer trimestre.

Varios estudios han sugerido que se han encontrado lactantes que nacieron de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo que presentan crecimiento fetal disminuido con un reducido peso, estatura y/o circunferencia craneana al nacer en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la niñez tardía. Sin embargo, los niños que nacieron de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo han mostrado déficits leves pero persistentes en el desempeño en los ensayos sicométricos y comportamentales.

Información adicional sobre los riesgos potenciales de metadona puede derivarse de los datos en animales. La metadona no parece ser teratogénica en modelos de rata o conejo. Sin embargo, a continuación de grandes dosis, la metadona produjo efectos teratogénicos en hámster y ratón. Un estudio publicado en hámster en embarazo indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango de 31 hasta 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis y otras lesiones diversas. La mayoría de las dosis ensayadas también resultaron en muerte materna. En otro estudio una única dosis subcutánea de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) administrada en el día 9 de gestación en ratones, también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Efectos no teratogénicos: Bebés nacidos de madres que habían tomado opioide de forma regular antes del parto pueden ser físicamente dependientes.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El inicio de los síntomas de abstinencia en lactantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Las señales de abstinencia en el neonato incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, frecuencia respiratoria incrementada, incremento en las heces, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No existe ningún consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia infantil.

Existen informes contradictorios acerca de la incidencia de SIDS en lactantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo.

Se ha reportado que se encuentran anomalías en monitorías fetales sin estrés (NSTs) de forma más frecuente cuando la prueba se realiza 1 o 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en embarazo tardío en comparación con los controles.

Los datos en animales publicados han reportado una mortalidad neonatal aumentada en la descendencia de roedores macho que se trataron con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores hembra no se trataron con metadona, indicando toxicidad en el desarrollo mediado de forma paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareamiento con las hembras no expuestas a metadona resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró pesos reducidos del timo, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales aumentados. Adicionalmente, ensayos de comportamiento de esta progenie macho y hembra revelaron diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, que sugieren que la exposición a metadona del padre puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluyen metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado con alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a medicamentos. Datos adicionales en animales demuestran evidencia de cambios neuroquímicos en los cerebros de descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios adicionales demostraron que el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tratamiento con metadona en ratas macho durante 21 hasta 32 días antes del apareamiento con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Los estudios de mecanismos en este modelo de rata sugieren que los efectos sobre el desarrollo de la metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a la producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles de testosterona disminuidos en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Farmacología clínica para el embarazo: Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas valle significativamente más bajas de metadona, depuración plasmática aumentada de metadona y vida media más corta de la metadona que después del parto. Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis en cantidad o frecuencia en mujeres embarazadas tratadas con metadona

La metadona debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Trabajo de parto y parto:

Como con todos los opioides, la administración de este producto a la madre ligeramente antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no se recomienda para analgesia obstétrica debido a que su larga duración de acción incrementa la probabilidad de depresión respiratoria en el neonato. Los narcóticos con propiedades mixtas agonista - antagonista no deberían utilizarse para control del dolor durante el trabajo de parto en pacientes tratadas crónicamente con metadona ya que pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. La seguridad de la lactancia mientras que se toma metadona oral es controversial. A las dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, se han reportado concentraciones de metadona de 50 hasta 570 µg/litro en leche, lo cual en la mayoría de las muestras fue más bajo que las concentraciones séricas del medicamento en la madre en el estado estable. Los niveles pico de metadona en la leche ocurren

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo promedio de leche de 150 ml/kg/día, un lactante consumiría aproximadamente 17.4 µg /kg/día lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral de la madre. La metadona se ha detectado en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. A las mujeres que reciben altas dosis de metadona para mantenimiento y ya están lactando, se les debe aconsejar disminuir la lactancia gradualmente con el fin de evitar síndrome de abstinencia en el neonato.

Las madres de niños que nunca han estado expuestos a opioides y que inician tratamiento con metadona. Deben conocer acerca de la presencia de metadona en la leche materna si consideran continuar lactando a su bebe.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de metadona, debería tomarse una decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En pacientes que están siendo tratados para dependencia a opioides, esto debería incluir sopesar el riesgo de metadona contra el riesgo de uso de drogas ilícitas por parte de la madre.

#### Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no se ha establecido.

La ingestión accidental o deliberada por parte de un niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deberían instruirse para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y descartar la metadona no utilizada de forma tal que los individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

#### Uso geriátrico

Estudios clínicos de metadona no incluyeron suficiente número de sujetos con edades superiores a 65 años para determinar si respondían de forma diferente en comparación con sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, teniendo en cuenta que en esta población son más frecuentes las

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca; así como, otras enfermedades concomitantes u otros medicamentos asociados.

#### Disfunción renal:

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia renal.

#### Disfunción hepática

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza en el hígado y los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de acumular metadona después de dosificación múltiple.

#### Género:

El uso de metadona no se ha evaluado en cuanto a especificidad de género.

#### Nueva dosificación:

La metadona difiere de muchos otros agonistas opioides en varios aspectos importantes. Las propiedades farmacocinéticas de la metadona, acopladas con una alta variabilidad entre pacientes en su absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa, necesitan un abordaje cuidadoso y altamente individualizado para la prescripción. Es necesario vigilar al paciente cuidadosamente durante el inicio del tratamiento, durante el cambio de un opioide a otro y durante la titulación de la dosis.

Mientras que la duración de la acción analgésica de la metadona (típicamente entre 4 y 8 horas) en el ambiente de estudios de dosis única se aproxima al de la morfina, la vida media de eliminación plasmática de la metadona es sustancialmente más larga que aquella de la morfina (típicamente 8 hasta 59 horas vs. 1 a 5 horas). Los efectos depresores respiratorios pico de la metadona usualmente ocurren después, y persisten por más tiempo que su efecto analgésico pico. También al utilizar dosis múltiples la metadona puede retenerse en el hígado y luego liberarse lentamente, prolongando la duración de la acción a pesar de las bajas concentraciones plasmáticas. Por estas razones, las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, usualmente no se alcanzan hasta 3 a 5 días de la dosificación. Adicionalmente, la tolerancia cruzada incompleta entre los

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

agonistas opioides mu hace compleja la determinación de la dosis durante el cambio de opioide.

La complejidad asociada con la dosificación de metadona puede contribuir a casos de sobredosis iatrogénica, particularmente durante la iniciación del tratamiento y titulación de la dosis. Un alto grado de “tolerancia a opioides” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico con otros agonistas opioides a altas dosis y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.

#### Tratamiento del dolor:

La óptima iniciación de la metadona y las estrategias de titulación de dosis para el tratamiento del dolor no se han determinado. Las dosis equianalgésicas publicadas para rotación de opioides desde o hacia metadona son imprecisas, pues estos datos no pueden aplicarse consistentemente a todos los pacientes, sin embargo son ampliamente utilizadas en el ámbito médico. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las tablas de equianalgésia, en el caso de la metadona presentan potencias analgésicas relativas diarias en pacientes no tolerantes, subestimando de esta manera la potencia analgésica de la metadona y su potencial de efectos adversos al utilizar dosis altas y/o múltiples. Sin importar la estrategia de determinación de dosis empleada, la metadona se inicia y se titula de forma más segura utilizando pequeñas dosis iniciales, con posterior ajuste gradual de la dosis según la respuesta del paciente.

Como con otros medicamentos opioides, es necesario ajustar el régimen de dosificación para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente. Las siguientes recomendaciones de dosificación solamente deberían considerarse como abordajes sugeridos a lo que es realmente una serie de decisiones clínicas en la historia de manejo del dolor de cada paciente. Quienes prescriben deben tener en cuenta siempre realizar una cuidadosa valoración inicial y realizar un monitoreo continuo.

En la selección de una dosis inicial de Methadose, debería prestarse atención a lo siguiente:

1. La dosis diaria total, características de potencia y especificidad del opioide que el paciente ha estado tomando previamente si lo ha hecho;

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

2. El estimado de potencia relativa usado para calcular una dosis equianalgésica de metadona inicial, en particular, si se pretende para uso en dosificación de metadona aguda o crónica;
3. El grado de tolerancia al opioide del paciente;
4. La edad, condición general y estatus médico del paciente;
5. Medicamentos simultáneos, particularmente otros depresores respiratorios y del SNC;
6. El tipo, severidad y duración esperada del dolor del paciente;
7. El aceptable balance entre el control del dolor y efectos colaterales adversos.

Iniciación de terapia en pacientes que no han desarrollado tolerancia a opioides  
Cuando se utiliza metadona oral como el primer analgésico en pacientes que ya no están siendo tratados o no han sido tratados con opioides, o en pacientes que no han desarrollado tolerancia a opioides, la dosis inicial usual de metadona oral es de 2.5 mg hasta 10 mg cada 8 a 12 horas, titulada lentamente según la efectividad del tratamiento. Puede requerirse administración más frecuente durante la iniciación con metadona con el fin de mantener una analgesia adecuada y es necesaria precaución extrema para evitar sobredosis, teniendo en cuenta la larga vida media de eliminación de la metadona.

Cambio de metadona parenteral a metadona oral:

El cambio de metadona parenteral a metadona oral debería inicialmente utilizar una relación de dosis de 1:2 (por ejemplo 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Intercambio de pacientes a metadona de otros opioides crónicos:

Intercambiar un paciente de otro opioide administrado en forma crónica a metadona requiere precaución debido a la incertidumbre de las relaciones de conversión de dosis y la incompleta tolerancia cruzada. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes a opioides durante el cambio a metadona.

Las relaciones de conversión en muchas tablas de dosificación equianalgésicas no aplican en el ambiente de dosificación repetida de metadona. La potencia de la metadona aumenta con el tiempo con la dosificación repetida. Adicionalmente, la relación de conversión entre metadona y otros opiáceos varía dramáticamente dependiendo del uso del opiáceo de línea base (equivalente a morfina) como se muestra en la tabla a continuación.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El esquema de conversión de dosis a continuación se deriva de diversos lineamientos de consenso para convertir pacientes de dolor crónico a metadona a partir de morfina. Los médicos clínicos deberían consultar las guías de conversión publicadas para determinar la dosis de morfina equivalente para pacientes que se cambian de otros opioides.

Tabla 1. Conversión de morfina oral a metadona oral para administración crónica

Línea base diaria total para dosis de morfina oral	Requerimiento de metadona oral diaria estimada según el porcentaje de dosis total de morfina diaria
< 100 mg	20 % hasta 30 %
100 hasta 300 mg	10 % hasta 20 %
300 hasta 600 mg	8 % hasta 12 %
600 mg hasta 1000 mg	5 % hasta 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Luego de calcular la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior, puede dividirse esa dosis según el esquema de dosificación pretendida (Ejemplo: para administración cada 8 horas, divida la dosis de metadona diaria total en 3).

Nota: La dosificación equianalgésica de metadona varía no solamente entre pacientes, sino también dentro del mismo paciente, dependiendo de la dosis de morfina de línea base (u otro opioide). La Tabla 1 se ha incluido con el fin de ilustrar este concepto y suministrar un punto inicial seguro para la conversión de opioide. La dosificación de metadona no debería basarse únicamente en estas tablas. La conversión de metadona y los métodos de titulación de dosis deberían siempre individualizarse para responder por la exposición previa del paciente a opioides, la condición médica general, la medicación concomitante y el uso de medicación de avance previsto. El objetivo principal de la titulación es proveer alivio adecuado del dolor, manteniendo una adecuada tolerabilidad del opioide (Es decir, buena eficacia y pocos eventos adversos). Si un paciente desarrolla efectos colaterales intolerables relacionados con el opioide, la dosis de metadona o el intervalo de dosificación debe ser reevaluado.

Ajuste de dosificación durante el embarazo:

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Diferentes estudios han demostrado concentraciones plasmáticas valle de metadona significativamente más bajas y vidas medias de metadona más cortas comparando a mujeres durante el embarazo y después del parto.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Durante el embarazo una dosis de metadona para mujer puede tener que incrementarse o disminuir su intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de dependencia a opiáceos

Para desintoxicación y mantenimiento de dependencia a opiáceos, la metadona debería administrarse de acuerdo con las normas de tratamiento citadas en 42 CFR Sección 8.12, que incluye limitaciones sobre la administración sin supervisión.

#### Inducción / dosificación inicial:

La dosis de metadona inicial debería administrarse, bajo supervisión, cuando no hay signos de sedación o intoxicación y el paciente muestra síntomas de privación. Inicialmente, una dosis única de 20 a 30 mg de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de privación. La dosis inicial no debería exceder 30 mg. Si deben hacerse ajustes de dosis en el mismo día, al paciente se le debería solicitar esperar 2 a 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado niveles pico. Un adicional de 5 a 10 mg de metadona puede suministrarse si los síntomas de privación no se han suprimido o si los síntomas reaparecen. La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder los 40 mg. Los ajustes de dosis deberían hacerse durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de privación en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). El ajuste de dosis debe ser cauteloso; han ocurrido muertes en tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos de la dosificación en los primeros días. Se les debe recordar a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que el tejido almacena metadona acumulada.

Las dosis iniciales deberían ser más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al entrar en el tratamiento. La desaparición de tolerancia a opioides debe considerarse en cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días.

La dosis inicial no debería determinarse por episodios de tratamiento previo o dólar gastado por día en uso de drogas ilícitas.

#### Para desintoxicación a corto plazo:

Para pacientes que prefieren un curso breve de estabilización seguido por un período de suspensión médicamente supervisado, se recomienda

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

generalmente que el paciente se titule hasta una dosis diaria total de aproximadamente 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. La estabilización puede continuarse por 2 a 3 días, después de los cuales la dosis de metadona debería disminuirse gradualmente. La tasa a la cual se disminuye la metadona debería determinarse separadamente para cada paciente. La dosis de metadona puede disminuirse diariamente o a intervalos de 2 días, pero la cantidad de ingesta debería permanecer suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. En pacientes hospitalizados, una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total ha demostrado una buena respuesta. En pacientes ambulatorios, una programación ligeramente más lenta puede necesitarse.

Para tratamiento de mantenimiento:

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento deben titularse a una dosis en la cual los síntomas de opioides se evitan durante 24 horas, el “hambre” o ansia de medicamentos se reduce, los efectos eufóricos de opioides auto administrados se bloquean o se atenúan y el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza entre 80 y 120 mg/día.

Para privación supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento.

Existe considerable variabilidad en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen suspender bajo supervisión médica el tratamiento de mantenimiento con metadona.

Sin embargo, se sugiere que la reducción de la dosis debe ser progresiva, disminuyendo el 10% de la dosis de mantenimiento cada 10 o 14 días hasta suspender completamente. Se debe advertir a los pacientes sobre el alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento con metadona.

**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:

- **Aprobación de indicaciones.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación.
- Aprobación de inserto versión V 1.0 de 15/08/2013.
- Aprobación de información para prescribir V1.0 de 15/08/2013.

#### Nuevas Indicaciones:

4. Para el tratamiento de dolor moderado a severo que no responde a analgésicos no narcóticos.
5. Para tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina).
6. Para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de Methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia.

La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

#### Advertencias:

La depresión respiratoria es el principal peligro asociado con la administración de clorhidrato de metadona. El efecto de depresión respiratoria pico causado por la administración de metadona usualmente ocurre de forma tardía y persiste por más tiempo que sus efectos analgésicos pico, esto se ve con mayor frecuencia en pacientes que reciben por primera vez un analgésico opioide. Estas características pueden apreciarse de igual manera en casos de sobredosis iatrogénica,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

particularmente durante la iniciación del tratamiento y durante la titulación de la dosis.

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes, de forma incompleta, a la metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. Por lo tanto, es crítico entender la farmacocinética de la metadona cuando se cambian pacientes de otros opioides. Un alto grado de “tolerancia opioide” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes ancianos o debilitados; así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia aún cuando dosis terapéuticas moderadas puedan disminuir la ventilación pulmonar de forma peligrosa.

La metadona debería administrarse con extrema precaución a los pacientes con condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida tales como: Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale, obesidad severa, síndrome de apnea del sueño, mixedema, cifoesciosis y depresión del SNC o coma. En estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio mientras que se incrementa en forma simultánea la resistencia de las vías aéreas hasta el punto de apnea. Deberían considerarse analgésicos no opioides alternativos y la metadona debería utilizarse en la dosis más baja efectiva y solamente bajo cuidadosa supervisión médica.

#### Efectos sobre la conducción cardiaca:

Diferentes estudios, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales cardiacos de potasio y prolonga el intervalo QT. Casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamientos con dosis altas (mayor a 200 mg/día). La mayoría de los

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

casos involucran pacientes con dolor en tratamiento con altas y/o múltiples dosis diarias de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis utilizadas comúnmente para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los casos observados en dosis de mantenimiento típicas, la medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona posee el potencial de efectos adversos sobre la conducción cardiaca en algunos pacientes.

La metadona debería administrarse con precaución particular a pacientes en riesgo de desarrollar intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso diurético concomitante, hipopotasemia, hipomagnesemia). Se recomienda monitoreo cuidadoso cuando se utiliza metadona en pacientes con una historia de anomalías de conducción cardiaca, aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardiaca y en otros casos cuando la historia o el examen físico sugieren un riesgo aumentado de arritmia. La prolongación QT se ha reportado en pacientes sin historia cardiaca previa que recibieron altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollan prolongación QT mientras están en tratamiento de metadona deberían evaluarse en cuanto a la presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. En el uso de metadona para tratar el dolor, el riesgo de prolongación QT y el desarrollo de arritmias deberían ponderarse contra el beneficio del adecuado manejo del dolor y la disponibilidad de terapias alternativas.

El tratamiento con metadona para terapia analgésica en pacientes con dolor agudo o crónico debe iniciarse únicamente si se considera que el potencial benéfico del tratamiento analgésico o paliativo con metadona sobrepasa el riesgo de prolongación QT que se ha reportado con el uso de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado en forma sistemática.

Al utilizar metadona debe llevarse a cabo una valoración riesgo beneficio individual y debe incluirse evaluación del paciente e historia clínica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

completa. Para los pacientes que se consideren en riesgo, debe realizarse un cuidadoso monitoreo de status cardiovascular, buscando prolongación del QT y arritmias, entre otros trastornos descritos previamente.

#### **Mal uso, abuso y desviación de opioides**

La metadona es un opioide agonista mu con una propensión al abuso similar a aquella de la morfina y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona, de forma similar a la morfina y otros opioides utilizados para analgesia, tiene el potencial de ser objeto de abuso y está sujeta a desviación criminal.

La metadona podría ser objeto de abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, legal o ilícitamente. Esto debería considerarse cuando se prescribe o dispensa Methadose en situaciones donde el médico clínico está preocupado acerca de un incremento en el riesgo de mal uso, abuso o desviación.

Las preocupaciones acerca del abuso, adicción y desviación no deben evitar el manejo apropiado el dolor.

Los médicos deberían entrar en contacto con su junta estatal de licenciamiento profesional o la autoridad estatal de sustancias controladas en busca de información sobre cómo prevenir y detectar abuso o desviación de este producto.

#### **Interacciones con otros depresores del SNC:**

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazina, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

#### **Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiazepina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Heridas en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:**

Los efectos depresores de la respiración de los opioides y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden estar exagerados marcadamente en presencia de heridas en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en presión intracraneal. Adicionalmente, los opioides producen efectos que pueden ocultar el curso clínico de pacientes con heridas en la cabeza. En tales pacientes, la metadona debería utilizarse con precaución, y solamente si ésta se considera esencial.

### **Condiciones abdominales agudas:**

La administración de opioides puede ocultar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

### **Efecto hipotensor:**

La administración de metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea normal está comprometida (por ejemplo depleción severa de volumen).

### **Abuso y dependencia de medicamentos:**

Methadone contiene metadona, un opioide agonista mu con una propensión de abuso similar a otros agonistas opioides y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona y otros opioides utilizados en analgesia pueden ser objeto de abuso y están sujetos a desviación criminal.

El abuso de metadona presenta un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo se incrementa con el abuso simultáneo de metadona con alcohol y otras sustancias. Adicionalmente, el abuso de medicamento parenteral se asocia comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas tales como la hepatitis y VIH.

La adicción a medicamento se caracteriza por uso compulsivo, uso para propósitos no médicos y uso continuado a pesar del daño o riesgo de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

daño. La adicción a medicamentos es una enfermedad tratable que utiliza un abordaje multidisciplinario pero la recaída es común.

El comportamiento “de búsqueda de medicamentos” es muy común en adictos y en quienes abusan de medicamentos. Las tácticas para búsqueda de medicamentos incluyen llamadas de emergencia o visitas cerca del fin de las horas de consulta, negarse a someterse a un examen, prueba o remisión apropiados, reclamos repetidos de pérdida de prescripciones, manipulación de las prescripciones y renuencia a suministrar registros médicos previos o información para contacto de otros médicos tratantes. “Doctor shopping” (visitar múltiples prescriptores) para obtener prescripciones adicionales es común entre quienes abusan de medicamentos y la gente que sufre de adicción no tratada. Sin embargo, debería ser importante observar que la preocupación por alcanzar un alivio adecuado del dolor puede ser un comportamiento apropiado en un paciente con deficiente control del dolor.

#### Dependencia y tolerancia física:

El abuso y la adicción son separados y diferentes de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deberían ser conscientes de que la adicción puede no estar acompañada de tolerancia simultánea y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Adicionalmente, el abuso de opioides puede ocurrir en ausencia de una adicción verdadera y se caracteriza por mal uso para propósitos no médicos, frecuentemente en combinación con otras sustancias psicoactivas. La metadona, como otros opioides, se ha desviado para uso no médico. El mantenimiento cuidadoso de registros de información de prescripción, que incluyen cantidad, frecuencia y solicitudes de renovación se recomienda enfáticamente.

La valoración apropiada del paciente, prácticas de prescripción apropiadas, reevaluación periódica de la terapia y dispensación y almacenamiento adecuado son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de medicamentos opioides.

Los lactantes nacidos de madres físicamente dependientes de opioides pueden también ser físicamente dependientes y pueden exhibir dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Precauciones:

### General:

En el tratamiento de dolor, la metadona suministrada en un programa de dosis fija puede tener un índice terapéutico estrecho en ciertas poblaciones de pacientes, especialmente cuando se combina con otros medicamentos. Debería reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia opiode con metadona sobrepasan los riesgos potenciales conocidos de anomalías de conducción cardíaca, depresión respiratoria, estados mentales alterados e hipotensión postural.

La metadona debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos, en pacientes sensibles a depresores del sistema nervioso central, en pacientes con enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática y en pacientes con comorbilidades o medicamentos concomitantes que predispongan a arritmias cardíacas.

La selección de pacientes que recibirán un tratamiento con metadona debe regirse por los mismos principios que aplican al uso de otros opioides. Los médicos deberían individualizar el tratamiento en cada caso, teniendo en cuenta el alto grado de variabilidad entre pacientes en eficacia y metabolismo de la metadona.

### Interacciones con medicamentos:

Los resultados in vitro sugieren que la metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y en una menor extensión por parte de CYP2C9 y CYP2D6. La coadministración de metadona con inductores CYP puede resultar en un metabolismo más rápido y una disminución de la eficacia del medicamento; la coadministración con inhibidores CYP puede reducir el metabolismo y potenciar los efectos de la metadona. Aunque medicamentos anti-retrovirales tales como efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir y la combinación lopinavir + ritonavir se conoce que inhiben CYPs, se ha mostrado que reducen los niveles plasmáticos de metadona, posiblemente debido a su actividad de inducción de CYP.

Por lo tanto, los medicamentos administrados simultáneamente con metadona deberían evaluarse en cuanto a potencial de interacción.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se recomienda a los médicos evaluar la respuesta individual a la terapia instaurada.

**Antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides:**

Como otros agonistas MU, los pacientes que reciben metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas y agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides. Como lo son naloxona, naltrexona, pentazocina, nalbufina, butorfanol, y buprenorfina.

**Agentes anti retrovirales:**

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, combinación lopinavir + ritonavir: La coadministración de estos agentes anti retrovirales resultó en depuración incrementada o niveles plasmáticos disminuidos de metadona. Los pacientes que reciben metadona al comenzar el tratamiento con estos medicamentos anti retrovirales, deben monitorearse en cuanto a signos que sugieran eventos secundarios o falta de eficacia para evaluar cambios de dosificación.

**Didanosina y Estavudina:** Evidencia experimental demuestra que la metadona disminuyó el área bajo la curva y los niveles pico para Didanosina y Estavudina, con una disminución más significativa para Didanosina. La disposición de la metadona no se alteró sustancialmente.

**Zidovudina:** Evidencia experimental demostró que la metadona incrementó el área bajo la curva (AUC) de tiempo - concentración de Zidovudina lo cual podría resultar en efectos tóxicos.

**Inductores del citocromo P 450:**

Los pacientes que reciben metadona e inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben monitorearse en cuanto a evidencia de síntomas de abstinencia y en consecuencia la dosis de metadona debería ajustarse. Las siguientes interacciones con medicamentos se reportaron a continuación de la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Rifampicina:** En pacientes estables con el uso de metadona, la administración concomitante de Rifampicina resultó en una marcada reducción de los niveles séricos de metadona y una simultánea aparición de síntomas de abstinencia.

**Fenitoína:** En un estudio farmacocinético con pacientes en terapia de mantenimiento de metadona, la administración de fenitoína (250 mg b.i.d. inicialmente por 1 día seguido por 300 mg QD durante 3 a 4 días) resultó en una reducción de aproximadamente 50 % de la exposición de metadona y aparición secundaria de síntomas de abstinencia. Al discontinuar la fenitoína, los síntomas de abstinencia disminuyeron y la exposición de metadona incrementó hasta un nivel comparable a aquel previo a la administración de fenitoína.

**Hierba de San Juan, Fenobarbital, Carbamazepina:** La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede resultar en síntomas de abstinencia.

#### **Inhibidores del citocromo P450:**

Puesto que el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por la isozima CYP3A4, la coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede causar depuración disminuida de metadona. Los resultados clínicos esperados serían efectos opioides incrementados o prolongados. Así, los pacientes tratados con metadona que reciben inhibidores fuertes de la CYP3A4 de forma concomitante, tales como agentes anti fúngicos tipo azol (por ejemplo ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo eritromicina), deben monitorearse cuidadosamente y deben evaluarse las dosis utilizadas según sea el caso. Algunos inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina), pueden incrementar los niveles plasmáticos de metadona con la coadministración con metadona y resultar en un incremento de los efectos opiáceos y/o toxicidad.

**Voriconazol** - La administración de dosis orales repetidas de voriconazol (400 mg Q12h por 1 día, luego 200 mg Q12h durante 4 días) incrementó las Cmax y AUC de (R)-metadona en un 31 % y 47 %, respectivamente, en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y AUC de (S)- metadona se incrementaron en 65 % y 103 %, respectivamente. Concentraciones plasmáticas incrementadas de metadona han sido asociadas con toxicidad que incluye prolongación QT. El monitoreo frecuente en cuanto a eventos adversos y la toxicidad

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

relacionada con metadona se recomienda durante la coadministración. La reducción de dosis de metadona puede ser necesaria.

**Otros:**

**Inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO):** Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes durante 14 días. Reacciones similares no habían sido reportadas con metadona hasta ahora. Sin embargo, si el uso de metadona es necesario en tales pacientes, debe realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis pequeñas, incrementales y repetidas de metadona se administran durante el curso de varias horas mientras que la condición y signos vitales del paciente están bajo cuidadosa observación.

**Desipramina:** Los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración simultánea de metadona.

**Potenciales agentes generadores de arritmia:**

Es necesario tener extrema precaución cuando cualquier medicamento con potencial conocido de prolongar el intervalo QT es prescrito en conjunto con metadona. Interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con el uso concomitante de metadona y los potenciales agentes generadores de arritmia tales como los antiarrítmicos clase I y clase III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos y bloqueadores del canal de calcio.

Debería tenerse precaución cuando se prescribe metadona de forma concomitante con medicamentos capaces de inducir alteraciones de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y en casos excepcionales hormonas mineralocorticoides.

**Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se utiliza en conjunto con alcohol, otros opioides o depresores del SNC y drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Se han reportado muertes cuando se abusa de metadona en conjunto con benzodiacepinas.

**Ansiedad:** Puesto que la metadona, si se utiliza por parte de pacientes tolerantes a una dosis de mantenimiento constante, no actúa como un

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tranquilizante, los pacientes que se mantenían en este medicamento reaccionarán a los problemas y tensiones de la vida con los mismos síntomas de ansiedad que lo hacen los otros individuos. El médico no debería confundir tales síntomas con aquellos de la abstinencia de narcóticos y no debería intentar tratar la ansiedad incrementando la dosis de metadona. La acción de la metadona en el tratamiento de mantenimiento se limita al control de los síntomas de abstinencia de narcóticos y no es efectiva para el alivio de la ansiedad general.

**Dolor agudo:** Los pacientes de mantenimiento en una dosis estable de metadona que experimentaron trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, que incluyen opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similar. Debido a la tolerancia a opioides inducida por la metadona, cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes de metadona, se utilizarán dosis más altas y/o más frecuentes que en pacientes no tolerantes.

**Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides con metadona**

La interrupción abrupta de opioides puede llevar al desarrollo de síntomas de abstinencia a opioides. La presentación de estos síntomas ha sido asociada con un riesgo incrementado de pacientes susceptibles a la recaída por uso de drogas ilícitas y debe considerarse cuando se valoran los riesgos y beneficios del uso de metadona.

**Tolerancia y dependencia física:**

La tolerancia es la necesidad de incrementar dosis de opioides para mantener un efecto definido (tal como la analgesia) que antes se alcanzaba con dosis inferiores (en la ausencia de progreso de enfermedad y otros factores externos).

La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta del medicamento o al momento de la administración de un antagonista. La dependencia física y/o tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opioides.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia. La abstinencia de opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas que se pueden desarrollar incluyen irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor de articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náusea, anorexia, vómitos, diarrea y/o incremento de la presión sanguínea, de la frecuencia respiratoria o de la frecuencia cardíaca.

En general, la metadona administrada en forma crónica no debería interrumpirse abruptamente.

#### **Pacientes de riesgo especial:**

La metadona debería suministrarse con precaución y la dosis inicial reducirse en ciertos pacientes, tales como ancianos y debilitados, y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones usuales apropiadas al uso de opioides parenterales deberían observarse y la posibilidad de depresión respiratoria siempre debería tenerse en mente.

#### **Información para los pacientes:**

- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como todos los opioides, puede alterar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinaria.
- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como otros opioides, puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.
- A los pacientes se les debe advertir que el alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión aditiva del SNC cuando se recibe con este producto y deben evitarse.
- Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediatamente si experimentan síntomas que sugieren una arritmia (tales como palpitaciones, mareo, vértigo o síncope) cuando toman metadona.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- A los pacientes que inician tratamiento con metadona para tratamiento de dependencia a opioides se les debe explicar que cada dosis de metadona se “mantendrá” por periodos más prolongados a medida que el tratamiento progresa, permitiendo intervalos posológicos mas amplios.
- Los pacientes que buscan interrumpir el tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia de opioides deben ser advertidos del alto riesgo de recaída en el uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento de metadona.
- Los pacientes deben ser instruidos para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y otros miembros del hogar. La ingestión accidental o deliberada por parte del niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deben ser advertidos para desechar metadona no utilizada de forma tal que individuos diferentes al paciente al que se le prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad:**

**Carcinogénesis:** Se han publicado los resultados de la valoración de carcinogenicidad en ratones B6C2F1 y ratas Fischer 344 a continuación de la administración dietaria de dos dosis de metadona HCl. Los ratones consumieron 15 mg/kg/día o 60 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 0.6 y 2.5 veces la dosis oral diaria humana de 120 mg/día con base en el área de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se presentó un incremento significativo en adenomas de la pituitaria en ratones hembra tratados con 15 mg/kg/día pero no con 60 mg/kg/día. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasma en ratas macho. Debido al consumo disminuido de alimento en machos a la dosis alta, las ratas macho consumieron 16 mg/kg/día y 28 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 1.3 y 2.3 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación de área de la superficie corporal. En contraste, ratas hembra consumieron 46 mg/kg/día u 88 mg/kg/día por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 3.7 y 7.1 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación del área de la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

superficie corporal. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasmas bien fuera en ratas macho o hembra.

**Mutagénesis:** Existen varios informes publicados sobre la toxicidad genética potencial de la metadona. La metadona dio resultado negativo en ensayos para ruptura y separación de cromosomas, y mutaciones de genes letales recesivos ligados al sexo en células germinales de *Drosophila* utilizando procedimientos de alimentación e inyección. En contraste, la metadona dio resultados positivos en el ensayo letal dominante in vivo en ratones y en el ensayo de aberración cromosomal espermatogónica en mamífero in vivo. Adicionalmente, la metadona dio resultados positivos en el sistema de reparación de ADN de *E. coli* y ensayos de mutación directa en *Neurospora crassa* y linfoma de ratón.

**Fertilidad:** La función reproductora en hombres puede disminuirse mediante el tratamiento de metadona. Las reducciones en el volumen del eyaculado y en las secreciones de la próstata y de la vesícula seminal se han reportado en individuos tratados con metadona.

Adicionalmente, se han reportado reducciones en los niveles de testosterona sérica y de motilidad de esperma, y anormalidades en la morfología del esperma. Estudios en animales publicados suministran datos adicionales que indican que el tratamiento de metadona en machos puede alterar la función reproductora. La metadona produce una regresión significativa de los órganos sexuales accesorios y los testículos de los ratones y ratas macho. Datos adicionales se han publicado indicando que el tratamiento de metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) incrementó la letalidad de embriones y la mortalidad neonatal. El examen del contenido uterino de ratones hembra no expuestas a metadona que se cruzaron con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento de metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

**Embarazo:**

**Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C:** No existe ningún estudio controlado de uso de metadona en mujeres embarazadas que pudiera utilizarse para establecer seguridad. Sin embargo, una revisión de expertos de datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo mediante el Sistema de información teratogénico

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

(TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (la cantidad y calidad de los datos se valoró como “limitada hasta justo”). Sin embargo los datos son insuficientes para afirmar que no existe ningún riesgo (TERIS, última revisión de octubre de 2002). Las mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona se ha reportado que tienen cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se comparan con mujeres que utilizan drogas ilícitas. Varios factores complican la interpretación de investigaciones de los niños de madres que toman metadona durante el embarazo. Éstos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos tales como nutrición, infecciones y circunstancias psicosociales, información limitada con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y el hecho de que la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo. Adicionalmente, estudios reportados generalmente comparan el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos en pacientes de dolor a los que se prescribe metadona durante el embarazo no está clara.

Se ha detectado metadona en fluido amniótico y plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina del neonato en concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Una serie retrospectiva de 101 mujeres embarazadas dependientes de opiáceos que se sometieron a desintoxicación de opiáceos interna con metadona no demostró ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o de parto prematuro en el tercer trimestre.

Varios estudios han sugerido que se han encontrado lactantes que nacieron de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo que presentan crecimiento fetal disminuido con un reducido peso, estatura y/o circunferencia craneana al nacer en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la niñez tardía. Sin embargo, los niños que nacieron de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo han mostrado déficits leves pero persistentes en el desempeño en los ensayos sicométricos y comportamentales.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Información adicional sobre los riesgos potenciales de metadona puede derivarse de los datos en animales. La metadona no parece ser teratogénica en modelos de rata o conejo. Sin embargo, a continuación de grandes dosis, la metadona produjo efectos teratogénicos en hámster y ratón. Un estudio publicado en hámster en embarazo indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango de 31 hasta 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis y otras lesiones diversas. La mayoría de las dosis ensayadas también resultaron en muerte materna. En otro estudio una única dosis subcutánea de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) administrada en el día 9 de gestación en ratones, también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

**Efectos no teratogénicos:** Bebés nacidos de madres que habían tomado opioide de forma regular antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en lactantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Las señales de abstinencia en el neonato incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, frecuencia respiratoria incrementada, incremento en las heces, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No existe ningún consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia infantil.

Existen informes contradictorios acerca de la incidencia de SIDS en lactantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se ha reportado que se encuentran anomalías en monitorías fetales sin estrés (NSTs) de forma más frecuente cuando la prueba se realiza 1 o 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en embarazo tardío en comparación con los controles.

Los datos en animales publicados han reportado una mortalidad neonatal aumentada en la descendencia de roedores macho que se trataron con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores hembra no se trataron con metadona, indicando toxicidad en el desarrollo mediado de forma paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareamiento con las hembras no expuestas a metadona resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró pesos reducidos del timo, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales aumentados. Adicionalmente, ensayos de comportamiento de esta progenie macho y hembra revelaron diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, que sugieren que la exposición a metadona del padre puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluyen metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado con alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a medicamentos. Datos adicionales en animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en los cerebros de descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con metadona en ratas macho durante 21 hasta 32 días antes del apareamiento con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Los estudios de mecanismos en este modelo de rata sugieren que los efectos sobre el desarrollo de la metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a la producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles de testosterona disminuidos en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Farmacología clínica para el embarazo:** Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas valle significativamente más bajas de metadona, depuración plasmática aumentada de metadona y vida media más corta de la metadona que después del parto. Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis en cantidad o frecuencia en mujeres embarazadas tratadas con metadona

La metadona debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

#### **Trabajo de parto y parto:**

Como con todos los opioides, la administración de este producto a la madre ligeramente antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no se recomienda para analgesia obstétrica debido a que su larga duración de acción incrementa la probabilidad de depresión respiratoria en el neonato. Los narcóticos con propiedades mixtas agonista - antagonista no deberían utilizarse para control del dolor durante el trabajo de parto en pacientes tratadas crónicamente con metadona ya que pueden precipitar síntomas de abstinencia.

#### **Madres lactantes:**

La metadona se secreta en la leche humana. La seguridad de la lactancia mientras que se toma metadona oral es controversial. A las dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, se han reportado concentraciones de metadona de 50 hasta 570 µg/litro en leche, lo cual en la mayoría de las muestras fue más bajo que las concentraciones séricas del medicamento en la madre en el estado estable. Los niveles pico de metadona en la leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo promedio de leche de 150 ml/kg/día, un lactante consumiría aproximadamente 17.4 µg /kg/día lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral de la madre. La metadona se ha detectado en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. A las mujeres que reciben altas dosis de metadona para mantenimiento y ya están lactando, se les debe aconsejar disminuir la lactancia gradualmente con el fin de evitar síndrome de abstinencia en el neonato.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las madres de niños que nunca han estado expuestos a opioides y que inician tratamiento con metadona. Deben conocer acerca de la presencia de metadona en la leche materna si consideran continuar lactando a su bebe.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de metadona, debería tomarse una decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En pacientes que están siendo tratados para dependencia a opioides, esto debería incluir sopesar el riesgo de metadona contra el riesgo de uso de drogas ilícitas por parte de la madre.

#### Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no se ha establecido.

La ingestión accidental o deliberada por parte de un niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deberían instruirse para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y descartar la metadona no utilizada de forma tal que los individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

#### Uso geriátrico

Estudios clínicos de metadona no incluyeron suficiente número de sujetos con edades superiores a 65 años para determinar si respondían de forma diferente en comparación con sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, teniendo en cuenta que en esta población son más frecuentes las alteraciones de la función hepática, renal o cardiaca; así como, otras enfermedades concomitantes u otros medicamentos asociados.

#### Disfunción renal:

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia renal.

#### Disfunción hepática

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza en el hígado y los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de acumular metadona después de dosificación múltiple.

**Género:**

El uso de metadona no se ha evaluado en cuanto a especificidad de género.

**Nueva dosificación:**

La metadona difiere de muchos otros agonistas opioides en varios aspectos importantes. Las propiedades farmacocinéticas de la metadona, acopladas con una alta variabilidad entre pacientes en su absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa, necesitan un abordaje cuidadoso y altamente individualizado para la prescripción. Es necesario vigilar al paciente cuidadosamente durante el inicio del tratamiento, durante el cambio de un opioide a otro y durante la titulación de la dosis.

Mientras que la duración de la acción analgésica de la metadona (típicamente entre 4 y 8 horas) en el ambiente de estudios de dosis única se aproxima al de la morfina, la vida media de eliminación plasmática de la metadona es sustancialmente más larga que aquella de la morfina (típicamente 8 hasta 59 horas vs. 1 a 5 horas). Los efectos depresores respiratorios pico de la metadona usualmente ocurren después, y persisten por más tiempo que su efecto analgésico pico. También al utilizar dosis múltiples la metadona puede retenerse en el hígado y luego liberarse lentamente, prolongando la duración de la acción a pesar de las bajas concentraciones plasmáticas. Por estas razones, las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, usualmente no se alcanzan hasta 3 a 5 días de la dosificación. Adicionalmente, la tolerancia cruzada incompleta entre los agonistas opioides mu hace compleja la determinación de la dosis durante el cambio de opioide.

La complejidad asociada con la dosificación de metadona puede contribuir a casos de sobredosis iatrogénica, particularmente durante la iniciación del tratamiento y titulación de la dosis. Un alto grado de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

“tolerancia a opioides” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona iatrogénica o de otra forma. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico con otros agonistas opioides a altas dosis y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.

#### Tratamiento del dolor:

La óptima iniciación de la metadona y las estrategias de titulación de dosis para el tratamiento del dolor no se han determinado. Las dosis equianalgésicas publicadas para rotación de opioides desde o hacia metadona son imprecisas, pues estos datos no pueden aplicarse consistentemente a todos los pacientes, sin embargo son ampliamente utilizadas en el ámbito médico. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las tablas de equianalgésia, en el caso de la metadona presentan potencias analgésicas relativas diarias en pacientes no tolerantes, subestimando de esta manera la potencia analgésica de la metadona y su potencial de efectos adversos al utilizar dosis altas y/o múltiples. Sin importar la estrategia de determinación de dosis empleada, la metadona se inicia y se titula de forma más segura utilizando pequeñas dosis iniciales, con posterior ajuste gradual de la dosis según la respuesta del paciente.

Como con otros medicamentos opioides, es necesario ajustar el régimen de dosificación para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente. Las siguientes recomendaciones de dosificación solamente deberían considerarse como abordajes sugeridos a lo que es realmente una serie de decisiones clínicas en la historia de manejo del dolor de cada paciente. Quienes prescriben deben tener en cuenta siempre realizar una cuidadosa valoración inicial y realizar un monitoreo continuo.

En la selección de una dosis inicial de Methadose, debería prestarse atención a lo siguiente:

8. La dosis diaria total, características de potencia y especificidad del opioide que el paciente ha estado tomando previamente si lo ha hecho;

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

9. El estimado de potencia relativa usado para calcular una dosis equianalgésica de metadona inicial, en particular, si se pretende para uso en dosificación de metadona aguda o crónica;
10. El grado de tolerancia al opioide del paciente;
11. La edad, condición general y estatus médico del paciente;
12. Medicamentos simultáneos, particularmente otros depresores respiratorios y del SNC;
13. El tipo, severidad y duración esperada del dolor del paciente;
14. El aceptable balance entre el control del dolor y efectos colaterales adversos.

#### **Iniciación de terapia en pacientes que no han desarrollado tolerancia a opioides**

Quando se utiliza metadona oral como el primer analgésico en pacientes que ya no están siendo tratados o no han sido tratados con opioides, o en pacientes que no han desarrollado tolerancia a opioides, la dosis inicial usual de metadona oral es de 2.5 mg hasta 10 mg cada 8 a 12 horas, titulada lentamente según la efectividad del tratamiento. Puede requerirse administración más frecuente durante la iniciación con metadona con el fin de mantener una analgesia adecuada y es necesaria precaución extrema para evitar sobredosis, teniendo en cuenta la larga vida media de eliminación de la metadona.

#### **Cambio de metadona parenteral a metadona oral:**

El cambio de metadona parenteral a metadona oral debería inicialmente utilizar una relación de dosis de 1:2 (por ejemplo 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

#### **Intercambio de pacientes a metadona de otros opioides crónicos:**

Intercambiar un paciente de otro opioide administrado en forma crónica a metadona requiere precaución debido a la incertidumbre de las relaciones de conversión de dosis y la incompleta tolerancia cruzada. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes a opioides durante el cambio a metadona.

Las relaciones de conversión en muchas tablas de dosificación equianalgésicas no aplican en el ambiente de dosificación repetida de metadona. La potencia de la metadona aumenta con el tiempo con la dosificación repetida. Adicionalmente, la relación de conversión entre metadona y otros opiáceos varía dramáticamente dependiendo del uso

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

del opiáceo de línea base (equivalente a morfina) como se muestra en la tabla a continuación.

El esquema de conversión de dosis a continuación se deriva de diversos lineamientos de consenso para convertir pacientes de dolor crónico a metadona a partir de morfina. Los médicos clínicos deberían consultar las guías de conversión publicadas para determinar la dosis de morfina equivalente para pacientes que se cambian de otros opioides.

Tabla 1. Conversión de morfina oral a metadona oral para administración crónica

Línea base diaria total para dosis de morfina oral	Requerimiento de metadona oral diaria estimada según el porcentaje de dosis total de morfina diaria
< 100 mg	20 % hasta 30 %
100 hasta 300 mg	10 % hasta 20 %
300 hasta 600 mg	8 % hasta 12 %
600 mg hasta 1000 mg	5 % hasta 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Luego de calcular la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior, puede dividirse esa dosis según el esquema de dosificación pretendida (Ejemplo: para administración cada 8 horas, divida la dosis de metadona diaria total en 3).

**Nota:** La dosificación equianalgésica de metadona varía no solamente entre pacientes, sino también dentro del mismo paciente, dependiendo de la dosis de morfina de línea base (u otro opioide). La Tabla 1 se ha incluido con el fin de ilustrar este concepto y suministrar un punto inicial seguro para la conversión de opioide. La dosificación de metadona no debería basarse únicamente en estas tablas. La conversión de metadona y los métodos de titulación de dosis deberían siempre individualizarse para responder por la exposición previa del paciente a opioides, la condición médica general, la medicación concomitante y el uso de medicación de avance previsto. El objetivo principal de la titulación es proveer alivio adecuado del dolor, manteniendo una adecuada tolerabilidad del opioide (Es decir, buena eficacia y pocos eventos adversos). Si un paciente desarrolla efectos colaterales intolerables relacionados con el opioide, la dosis de metadona o el intervalo de dosificación debe ser reevaluado.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **Ajuste de dosificación durante el embarazo:**

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Diferentes estudios han demostrado concentraciones plasmáticas valle de metadona significativamente más bajas y vidas medias de metadona más cortas comparando a mujeres durante el embarazo y después del parto. Durante el embarazo una dosis de metadona para mujer puede tener que incrementarse o disminuir su intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### **Desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de dependencia a opiáceos**

Para desintoxicación y mantenimiento de dependencia a opiáceos, la metadona debería administrarse de acuerdo con las normas de tratamiento citadas en 42 CFR Sección 8.12, que incluye limitaciones sobre la administración sin supervisión.

#### **Inducción / dosificación inicial:**

La dosis de metadona inicial debería administrarse, bajo supervisión, cuando no hay signos de sedación o intoxicación y el paciente muestra síntomas de privación. Inicialmente, una dosis única de 20 a 30 mg de metadona frecuentemente será suficiente para suprimir los síntomas de privación. La dosis inicial no debería exceder 30 mg. Si deben hacerse ajustes de dosis en el mismo día, al paciente se le debería solicitar esperar 2 a 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado niveles pico. Un adicional de 5 a 10 mg de metadona puede suministrarse si los síntomas de privación no se han suprimido o si los síntomas reaparecen. La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder los 40 mg. Los ajustes de dosis deberían hacerse durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de privación en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). El ajuste de dosis debe ser cauteloso; han ocurrido muertes en tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos de la dosificación en los primeros días. Se les debe recordar a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que el tejido almacena metadona acumulada.

Las dosis iniciales deberían ser más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al entrar en el tratamiento. La desaparición de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tolerancia a opioides debe considerarse en cualquier paciente que no haya tomado opioides por más de 5 días.

La dosis inicial no debería determinarse por episodios de tratamiento previo o dólar gastado por día en uso de drogas ilícitas.

**Para desintoxicación a corto plazo:**

Para pacientes que prefieren un curso breve de estabilización seguido por un período de suspensión médicamente supervisado, se recomienda generalmente que el paciente se titule hasta una dosis diaria total de aproximadamente 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. La estabilización puede continuarse por 2 a 3 días, después de los cuales la dosis de metadona debería disminuirse gradualmente. La tasa a la cual se disminuye la metadona debería determinarse separadamente para cada paciente. La dosis de metadona puede disminuirse diariamente o a intervalos de 2 días, pero la cantidad de ingesta debería permanecer suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. En pacientes hospitalizados, una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total ha demostrado una buena respuesta. En pacientes ambulatorios, una programación ligeramente más lenta puede necesitarse.

**Para tratamiento de mantenimiento:**

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento deben titularse a una dosis en la cual los síntomas de opioides se evitan durante 24 horas, el “hambre” o ansia de medicamentos se reduce, los efectos eufóricos de opioides auto administrados se bloquean o se atenúan y el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza entre 80 y 120 mg/día.

Para privación supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento.

Existe considerable variabilidad en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen suspender bajo supervisión médica el tratamiento de mantenimiento con metadona.

Sin embargo, se sugiere que la reducción de la dosis debe ser progresiva, disminuyendo el 10% de la dosis de mantenimiento cada 10 o 14 días hasta suspender completamente. Se debe advertir a los pacientes sobre

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

el alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento con metadona.

- 3.3.8. MUCOSOLVAN® COMPOSITUM JARABE PEDIATRICO 7,5 mg / 0,005 mg / 5 mL**  
**MUCOSOLVAN® COMPOSITUM JARABE ADULTOS 15 mg/0,01 mg/5 mL**  
**MUCOSOLVAN® COMPOSITUM JARABE PEDIÁTRICO 7,5 mg/0,005 mg/5 mL**

Expediente : 26875/1980176/20053461  
Radicado : 2013098067  
Fecha : 30/08/2013  
Interesado : Boehringer Ingelheim International GMBH.

Composición:

Mucosolvan compositum jarabe pediátrico:

Cada 5 mL contiene clorhidrato de clenbuterol 0.005 mg + clorhidrato de ambroxol 7.5 mg.

Mucosolvan compositum jarabe adultos:

Cada 5 mL contiene clorhidrato de clenbuterol 0.01 mg + clorhidrato de ambroxol 15 mg.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Mucolítico, broncodilatador.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ambroxol, al clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto, tirotoxicosis, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, arritmias, taquicardia, primer trimestre de embarazo. Intolerancia a la fructosa, por el contenido de sorbitol.

Precauciones y advertencias: Otros broncodilatadores simpaticomiméticos sólo deben utilizarse concomitantemente con mucosolvan® compositum bajo estricta supervisión médica. Mucosolvan® compositum no es adecuado para el

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda. Se sugiere un uso cuidadoso de mucosolvan® compositum en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada, trastornos orgánicos cardiovasculares graves, hipertensión arterial, feocromocitoma e hipertiroidismo. Se han descrito efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluyendo mucosolvan® compositum. Pacientes con enfermedades graves del corazón que están recibiendo mucosolvan® compositum, deben ser advertidos de buscar consejo médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad cardiaca. En caso de dificultad para respirar, se debe consultar a un médico inmediatamente. Los agonistas beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes tratados con inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- Aprobación del inserto versión No. 20130701
- Aprobación de la información para prescribir versión 0104-04 del 01 de Julio de 2013.

Nuevas Indicaciones: Enfermedades agudas y crónicas de las vías aéreas que cursan con constricciones espásticas, cambios en la producción y alteraciones en el transporte de secreciones, particularmente formas espásticas de bronquitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma bronquial.

Se deberá considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante en pacientes que cursen con un componente inflamatorio (p. ej., asma).

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ambroxol, al Clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Tirotoxicosis.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Taquiarritmias.
- Intolerancia a la fructosa.

Advertencias y precauciones especiales:

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos solo deben utilizarse en forma concomitante con Mucosolvan® Compositum bajo estricta supervisión médica. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos inhalados pueden ser utilizados de forma simultánea.

Mucosolvan® Compositum no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda.

En las siguientes enfermedades, Mucosolvan® Compositum solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardiovasculares graves, feocromocitoma, hipertiroidismo.

Se han observado efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluido Mucosolvan® Compositum. Algunos informes de farmacovigilancia y datos de la literatura notifican casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Se debe advertir a los pacientes con cardiopatías graves (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo Mucosolvan® Compositum que deben acudir al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de agravamiento de la patología cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor en el pecho, que pueden ser de origen ya sea cardíaco o respiratorio.

En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda de rápido empeoramiento, se debe consultar de inmediato al médico.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para determinar la adición o el incremento del tratamiento con antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides inhalados) para controlar la inflamación de las vías respiratorias y evitar el daño a largo plazo.

En caso de deterioro de la obstrucción bronquial, es inapropiado y posiblemente peligroso simplemente aumentar el uso de medicamentos que contienen beta-agonistas como Mucosolvan® Compositum más allá de la dosis recomendada durante periodos de tiempo prolongados. La utilización de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cantidades cada vez mayores de beta-agonistas de forma periódica para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede indicar la disminución del control de la enfermedad. En esta situación, deben analizarse el plan de tratamiento del paciente y, en particular, la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

El tratamiento con agonistas beta-2 puede provocar hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda particular precaución en los casos de asma grave ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticosteroides y diuréticos.

La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda el control de los niveles de potasio sérico.

Hay informes poco frecuentes de lesiones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de mucolíticos como el ambroxol. La mayoría de estos casos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. No obstante, en caso de que se produzcan nuevas lesiones en la piel o en las mucosas, se debe consultar al médico de inmediato e interrumpir el tratamiento con Mucosolvan® Compositum como medida de precaución.

El uso del clenbuterol produce resultados positivos en las pruebas de abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el contexto de mayor rendimiento atlético.

Jarabe pediátrico:

Este producto contiene 4,9 g de sorbitol por cada 20 ml, lo que equivale a 14,7 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la enfermedad hereditaria poco frecuente de intolerancia a la fructosa no deben ingerir este medicamento. También puede tener un leve efecto laxante.

Jarabe adultos:

Este producto contiene 2,45 g de sorbitol por cada 10 ml, lo que equivale a 7,4 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

enfermedad hereditaria poco frecuente de intolerancia a la fructosa no deben ingerir este medicamento.

Este producto contiene levomentol. Al entrar en contacto con la mucosa nasal, el levomentol puede inducir apnea refleja o laringoespasmo (reflejo de Kratschmer) en los niños menores de 2 años.

Se deberá prestar especial atención para que el jarabe no entre en contacto con las fosas nasales ni cerca de la nariz cuando se utiliza el producto en niños de esta edad.

En caso de la aparición de tales síntomas, se deberá consultar al médico de inmediato dada su posible gravedad.

**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:

- **Aprobación de indicaciones.**
- **Aprobación de contraindicaciones precauciones y advertencias.**
- **Aprobación del inserto versión No. 20130701**
- **Aprobación de la información para prescribir versión 0104-04 del 01 de Julio de 2013.**

**Nuevas Indicaciones:** Enfermedades agudas y crónicas de las vías aéreas que cursan con constricciones espásticas, cambios en la producción y alteraciones en el transporte de secreciones, particularmente formas espásticas de bronquitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma bronquial.

Se deberá considerar el tratamiento antiinflamatorio concomitante en pacientes que cursen con un componente inflamatorio (p. ej., asma).

**Nuevas Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad al ambroxol, al Clenbuterol o a cualquiera de los demás componentes del producto.**
- **Tirotoxicosis.**
- **Miocardopatía hipertrófica obstructiva.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Taquiarritmias.
- Intolerancia a la fructosa.

**Advertencias y precauciones especiales:**

Otros broncodilatadores simpaticomiméticos solo deben utilizarse en forma concomitante con Mucosolvan® Compositum bajo estricta supervisión médica. Sin embargo, los broncodilatadores anticolinérgicos inhalados pueden ser utilizados de forma simultánea.

Mucosolvan® Compositum no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de los ataques de asma aguda.

En las siguientes enfermedades, Mucosolvan® Compositum solo debe usarse después de una cuidadosa evaluación de riesgos y beneficios: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardiovasculares graves, feocromocitoma, hipertiroidismo.

Se han observado efectos adversos cardiovasculares con medicamentos que contienen simpaticomiméticos, incluido Mucosolvan® Compositum. Algunos informes de farmacovigilancia y datos de la literatura notifican casos poco frecuentes de isquemia miocárdica asociada con agonistas beta. Se debe advertir a los pacientes con cardiopatías graves (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están recibiendo Mucosolvan® Compositum que deben acudir al médico si experimentan dolor en el pecho u otros síntomas de agravamiento de la patología cardíaca. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas como disnea y dolor en el pecho, que pueden ser de origen ya sea cardíaco o respiratorio.

En caso de disnea (dificultad para respirar) aguda de rápido empeoramiento, se debe consultar de inmediato al médico.

En caso de uso prolongado, el paciente debe ser reevaluado para determinar la adición o el incremento del tratamiento con antiinflamatorios (p. ej., corticosteroides inhalados) para controlar la inflamación de las vías respiratorias y evitar el daño a largo plazo.

En caso de deterioro de la obstrucción bronquial, es inapropiado y posiblemente peligroso simplemente aumentar el uso de medicamentos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

que contienen beta-agonistas como Mucosolvan® Compositum más allá de la dosis recomendada durante periodos de tiempo prolongados. La utilización de cantidades cada vez mayores de beta-agonistas de forma periódica para controlar los síntomas de obstrucción bronquial puede indicar la disminución del control de la enfermedad. En esta situación, deben analizarse el plan de tratamiento del paciente y, en particular, la eficacia del tratamiento antiinflamatorio, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

El tratamiento con agonistas beta-2 puede provocar hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda particular precaución en los casos de asma grave ya que este efecto puede ser potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina (teofilina), corticosteroides y diuréticos.

La hipoxia puede agravar los efectos de la hipopotasemia sobre el ritmo cardíaco. En tales situaciones, se recomienda el control de los niveles de potasio sérico.

Hay informes poco frecuentes de lesiones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell en asociación temporal con la administración de mucolíticos como el ambroxol. La mayoría de estos casos pueden estar relacionados con la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente y la administración concomitante de otros medicamentos. No obstante, en caso de que se produzcan nuevas lesiones en la piel o en las mucosas, se debe consultar al médico de inmediato e interrumpir el tratamiento con Mucosolvan® Compositum como medida de precaución.

El uso del clenbuterol produce resultados positivos en las pruebas de abuso de sustancias no clínicas, por ejemplo, en el contexto de mayor rendimiento atlético.

#### Jarabe pediátrico:

Este producto contiene 4,9 g de sorbitol por cada 20 mL, lo que equivale a 14,7 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la enfermedad hereditaria poco frecuente de intolerancia a la fructosa no deben ingerir este medicamento. También puede tener un leve efecto laxante.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### Jarabe adultos:

Este producto contiene 2,45 g de sorbitol por cada 10 mL, lo que equivale a 7,4 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la enfermedad hereditaria poco frecuente de intolerancia a la fructosa no deben ingerir este medicamento.

Este producto contiene levomentol. Al entrar en contacto con la mucosa nasal, el levomentol puede inducir apnea refleja o laringoespasma (reflejo de Kratschmer) en los niños menores de 2 años.

Se deberá prestar especial atención para que el jarabe no entre en contacto con las fosas nasales ni cerca de la nariz cuando se utiliza el producto en niños de esta edad.

En caso de la aparición de tales síntomas, se deberá consultar al médico de inmediato dada su posible gravedad.

#### 3.3.9. XENETIX® 300 XENETIX® 350

Expediente : 224249/20060332  
Radicado : 2013095920  
Fecha : 27/08/2013  
Interesado : Guerbet

#### Composición:

Cada 100 mL de solución contiene iobitridol 65.81 g equivalente a yodo 30 g  
Cada 100 mL de solución contiene iobitridol 76,78 g equivalente a 35 g de yodo

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Urografía Intravenosa, Tomografía Computarizada, Flebografía, Angiografía Digital Por Vía Intravenosa, Arteriografía, Angiocardiografía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Administración subaracnoidea, embarazo y lactancia. No usarse para mielografía.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de dosificación.
- Aprobación de nueva vía de administración.
- Aprobación de interacciones.
- Aprobación de reacciones adversas.
- Aprobación de inserto versión: XX300\_SPC\_18-01-2013\_FR\_V\_ES.  
XX350\_SPC\_18-01-2013\_FR\_V\_ES.

Nuevas Indicaciones:

Xenetix 300:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste utilizado en:

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiógrafa
- Colangiopancreatografía endoscópica retrograda.
- Artrografía
- Histerosalpingografía.

Xenetix 350

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste destinado a los siguientes usos:

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiógrafa

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada tras la inyección de Xenetix
- Tirotoxicosis franca
- Histerosalpingografía en caso de gestación

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.
- El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:
  - a) La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.
  - b) La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. Sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, con paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. Por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva.
  - c) El mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración.

Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen:

- las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales
- las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados:

Advertencias:

En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de Xenetix.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles. El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Se han postulado muchos mecanismos:

- Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares
- Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.
- Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste Xenetix (anafilaxia)
- Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas)

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo Medios de contraste iodados y tiroides.

Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará yodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de yodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

Otras advertencias:

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de Xenetix.

- Precauciones de empleo:

Intolerancia a los medios de contraste iodados:

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada. Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- Vigilancia médica
- Mantenimiento de una vía de acceso venoso

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días)

- Insuficiencia renal:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.

- Identificar a los pacientes de riesgo: pacientes deshidratados, con insuficiencia renal, diabéticos, con insuficiencia cardíaca grave, con gammopatía monoclonal (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström), con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos con aterosclerosis.
- En su caso, hidratar mediante aporte hidrosódico adecuado.
- Se evitará asociar medicamentos nefrotóxicos (si la asociación es imprescindible, habrá que reforzar la vigilancia biológica renal. Dichos fármacos incluyen aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ifosfamida.
- Respetar un intervalo mínimo de 48 horas entre dos exploraciones radiológicas con la inyección de medio de contraste o retrasar cualquier nueva exploración hasta la recuperación de la función renal inicial.
- Evitar la acidosis láctica en el diabético tratado con metformina en función de la creatinemia. Función renal normal: interrumpir la administración de metformina desde la administración del medio de contraste durante un período mínimo de 48 horas o hasta la normalización de la función renal. Función renal anormal: está contraindicada la metformina. En urgencias: si la exploración es imperativa, se adoptarán las siguientes precauciones: interrupción de la metformina, hidratación, seguimiento de la función renal y evaluación de signos de acidosis láctica.

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.

Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

- Asma:

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste yodado.

Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

- Disfunción tiroidea:

Tras la inyección de un medio de contraste yodado, particularmente en pacientes con bocio o antecedentes de disfunción tiroidea, hay riesgo de crisis de hipertiroidismo o de inducción de hipotiroidismo. Asimismo, hay riesgo de hipotiroidismo en el neonato cuya madre o él mismo han recibido un medio de contraste yodado

- Trastornos cardiovasculares:

En los pacientes que sufren alguna enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca inicial o establecida, enfermedad coronaria, hipertensión arterial pulmonar, valvulopatía o trastornos del ritmo cardíaco, el riesgo de reacción cardiovascular aumenta tras la administración de un medio de contraste yodado. La inyección intravascular del medio de contraste yodado puede dar lugar a un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca patente o latente, mientras que la administración en caso de hipertensión arterial pulmonar o valvulopatía puede causar trastornos hemodinámicos importantes. La frecuencia y el grado de gravedad parecen estar relacionados con la gravedad de los trastornos cardíacos. En caso de hipertensión arterial grave y crónica, se podría agravar el riesgo de lesión renal tras la administración del medio de contraste y también del propio cateterismo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Es imprescindible valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en estos pacientes.

- Trastornos del sistema nervioso central:

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:

- en virtud del riesgo de agravamiento de la sintomatología neurológica en pacientes con accidente isquémico transitorio, infarto cerebral agudo, hemorragia intracraneal reciente, edema cerebral, epilepsia idiopática o secundaria (tumor, cicatriz).
- en caso de administración por vía intraarterial en un alcohólico (alcoholismo agudo o crónico) y en adictos a otras sustancias

- Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden sufrir una crisis hipertensiva tras la administración intravascular del medio de contraste, y requieren un tratamiento específico antes de la exploración.

- Miastenia

La administración de un medio de contraste puede agravar los síntomas de miastenia.

- Agravamiento de acontecimientos adversos

Las manifestaciones de los acontecimientos adversos relacionados con la administración de un medio de contraste yodado pueden intensificarse por estados pronunciados de excitación, ansiedad o dolor. Puede requerirse una preparación específica que podría incluir la sedación

- Advertencias y precauciones de empleo referentes a algunas vías de administración con difusión sistémica notable

- Especialidades administrables por vía intrauterina

Contraindicación: Gestación en la histerosalpingografía.

Precauciones de empleo:

Mediante la anamnesis y medidas adecuadas, se investigará sistemáticamente en la mujer en edad fértil la eventualidad de un embarazo. Se evaluará cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la exposición a los rayos X de las vías genitales femeninas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En caso de inflamación o infección pélvicas agudas, solo se practicará una histerosalpingografía tras una evaluación detenida de la relación beneficio/riesgo.

- Pancreatitis aguda en caso de pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE)

Nuevas Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Medicamentos:

+ Metformina en diabéticos

+ Radiofármacos

Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de yodo radiactivo por el tejido tiroideo, lo que puede provocar, por una parte, una falta de fijación en la gammagrafía tiroidea y, por otra, una reducción de la eficacia terapéutica del yodo 131.

Si se ha previsto una gammagrafía renal por inyección de radiofármacos secretados por los túbulos renales, es preferible hacerla antes de la inyección del medio de contraste iodado.

+ Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Estos fármacos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales: se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ Diuréticos

En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la rehidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

+ Interleucina 2

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): exantema o más raramente hipotensión arterial, oliguria e insuficiencia renal.

- Otras formas de interacción:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las concentraciones elevadas de medio de contraste yodado en plasma y orina pueden interferir con las determinaciones in vitro de bilirrubina, proteínas y sustancias inorgánicas (hierro, cobre, calcio y fósforo); se recomienda no practicar dichas determinaciones en las 24 horas siguientes a la exploración

- Fertilidad, embarazo y lactancia:

#### Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógico.

En ausencia de efecto teratógico en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógicos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.

#### Fetotoxicidad

La sobrecarga puntual de yodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste yodado si está indicada la exploración en una gestante.

#### Mutagenicidad y fertilidad

El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.

No se dispone de datos sobre la función reproductiva.

#### Lactancia

Los medios de contraste yodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste yodado.

Reacciones adversas: En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de Xenetix (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xenetix son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de Xenetix son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad  Muy rara: reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores, parestesias

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, fotofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia  Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos  Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas  Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito  Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor  Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección  Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación
Exploraciones clínicas	Muy rara: elevación de la creatinemia

\*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste yodado en la sangre arterial es elevada

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste yodados hidrosolubles:

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.

Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con Xenetix, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.

En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.

En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:

Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).

Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas de Xenetix en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de 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 los productos de la referencia así:

- **Aprobación de indicaciones.**
- **Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de dosificación.**
- **Aprobación de nueva vía de administración.**
- **Aprobación de interacciones.**
- **Aprobación de reacciones adversas.**
- **Aprobación de inserto versión:XX300\_SPC\_18-01-2013\_FR\_V\_ES.  
XX350\_SPC\_18-01-2013\_FR\_V\_ES.**

#### Nuevas Indicaciones:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### **Xenetix® 300:**

**Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.**

**Medio de contraste utilizado en:**

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiografía
- Colangiopancreatografía endoscópica retrograda.
- Arthrografía
- Histerosalpingografía.

### **Xenetix® 350**

**Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.**

**Medio de contraste destinado a los siguientes usos:**

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiografía

**Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes**

- Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada tras la inyección de Xenetix®
- Tirotoxicosis franca
- Histerosalpingografía en caso de gestación

**Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

- Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.
- El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- b) La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.
- b) La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. Sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, con paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. Por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva.
- c) El mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración. Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen:
- las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales
  - las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados:

#### Advertencias:

En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de Xenetix®.

Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Se han postulado muchos mecanismos:

- Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares
- Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.

- Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste Xenetix® (anafilaxia)
- Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas)

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste yodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste yodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo

**Medios de contraste yodados y tiroides.**

Antes de la administración de medios de contraste yodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará yodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste yodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de yodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

**Otras advertencias:**

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste yodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de Xenetix®.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**- Precauciones de empleo:**

**Intolerancia a los medios de contraste iodados:**

**Antes de la exploración:**

• **Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada. Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:**

- **Vigilancia médica**
- **Mantenimiento de una vía de acceso venoso**

**Después de la exploración:**

- **Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.**
- **Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días)**

**- Insuficiencia renal:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.

- Identificar a los pacientes de riesgo: pacientes deshidratados, con insuficiencia renal, diabéticos, con insuficiencia cardíaca grave, con gammopatía monoclonal (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström), con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos con aterosclerosis.
- En su caso, hidratar mediante aporte hidrosódico adecuado.
- Se evitará asociar medicamentos nefrotóxicos (si la asociación es imprescindible, habrá que reforzar la vigilancia biológica renal. Dichos fármacos incluyen aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ifosfamida.
- Respetar un intervalo mínimo de 48 horas entre dos exploraciones radiológicas con la inyección de medio de contraste o retrasar cualquier nueva exploración hasta la recuperación de la función renal inicial.
- Evitar la acidosis láctica en el diabético tratado con metformina en función de la creatininemia. Función renal normal: interrumpir la administración de metformina desde la administración del medio de contraste durante un período mínimo de 48 horas o hasta la normalización de la función renal. Función renal anormal: está contraindicada la metformina. En urgencias: si la exploración es imperativa, se adoptarán las siguientes precauciones: interrupción de la metformina, hidratación, seguimiento de la función renal y evaluación de signos de acidosis láctica.

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.

Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

**- Asma:**

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste yodado.

Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

**- Disfunción tiroidea:**

Tras la inyección de un medio de contraste yodado, particularmente en pacientes con bocio o antecedentes de disfunción tiroidea, hay riesgo de crisis de hipertiroidismo o de inducción de hipotiroidismo. Asimismo, hay riesgo de hipotiroidismo en el neonato cuya madre o él mismo han recibido un medio de contraste yodado

**- Trastornos cardiovasculares:**

En los pacientes que sufren alguna enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca inicial o establecida, enfermedad coronaria, hipertensión arterial pulmonar, valvulopatía o trastornos del ritmo cardíaco, el riesgo de reacción cardiovascular aumenta tras la administración de un medio de contraste yodado. La inyección intravascular del medio de contraste yodado puede dar lugar a un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca patente o latente, mientras que la administración en caso de hipertensión arterial pulmonar o valvulopatía puede causar trastornos hemodinámicos importantes. La frecuencia y el grado de gravedad parecen estar relacionados con la gravedad de los trastornos cardíacos. En caso de hipertensión arterial grave y crónica, se podría agravar el riesgo de lesión renal tras la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

administración del medio de contraste y también del propio cateterismo. Es imprescindible valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en estos pacientes.

- **Trastornos del sistema nervioso central:**

**La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:**

- en virtud del riesgo de agravamiento de la sintomatología neurológica en pacientes con accidente isquémico transitorio, infarto cerebral agudo, hemorragia intracraneal reciente, edema cerebral, epilepsia idiopática o secundaria (tumor, cicatriz).
- en caso de administración por vía intraarterial en un alcohólico (alcoholismo agudo o crónico) y en adictos a otras sustancias

- **Feocromocitoma**

Los pacientes con feocromocitoma pueden sufrir una crisis hipertensiva tras la administración intravascular del medio de contraste, y requieren un tratamiento específico antes de la exploración.

- **Miastenia**

La administración de un medio de contraste puede agravar los síntomas de miastenia.

- **Agravamiento de acontecimientos adversos**

Las manifestaciones de los acontecimientos adversos relacionados con la administración de un medio de contraste yodado pueden intensificarse por estados pronunciados de excitación, ansiedad o dolor. Puede requerirse una preparación específica que podría incluir la sedación

- **Advertencias y precauciones de empleo referentes a algunas vías de administración con difusión sistémica notable**

- **Especialidades administrables por vía intrauterina**

**Contraindicación: Gestación en la histerosalpingografía.**

**Precauciones de empleo:**

Mediante la anamnesis y medidas adecuadas, se investigará sistemáticamente en la mujer en edad fértil la eventualidad de un

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

embarazo. Se evaluará cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la exposición a los rayos X de las vías genitales femeninas.

En caso de inflamación o infección pélvicas agudas, solo se practicará una histerosalpingografía tras una evaluación detenida de la relación beneficio/riesgo.

- **Pancreatitis aguda en caso de pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE)**

**Nuevas Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- **Medicamentos:**

+ **Metformina en diabéticos**

+ **Radiofármacos**

Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de yodo radiactivo por el tejido tiroideo, lo que puede provocar, por una parte, una falta de fijación en la gammagrafía tiroidea y, por otra, una reducción de la eficacia terapéutica del yodo 131.

Si se ha previsto una gammagrafía renal por inyección de radiofármacos secretados por los túbulos renales, es preferible hacerla antes de la inyección del medio de contraste iodado.

+ **Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina.**

Estos fármacos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales: se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ **Diuréticos**

En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la rehidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

+ **Interleucina 2**

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa):

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

exantema o más raramente hipotensión arterial, oliguria e insuficiencia renal.

- Otras formas de interacción:

Las concentraciones elevadas de medio de contraste yodado en plasma y orina pueden interferir con las determinaciones in vitro de bilirrubina, proteínas y sustancias inorgánicas (hierro, cobre, calcio y fósforo); se recomienda no practicar dichas determinaciones en las 24 horas siguientes a la exploración

- Fertilidad, embarazo y lactancia:

**Embriotoxicidad**

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógico.

En ausencia de efecto teratógico en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógicos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## **Fetotoxicidad**

La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste yodado si está indicada la exploración en una gestante.

## **Mutagenicidad y fertilidad**

El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.

No se dispone de datos sobre la función reproductiva.

## **Lactancia**

Los medios de contraste yodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste yodado.

**Reacciones adversas:** En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de Xenetix (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xenetix son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de Xenetix son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Precauciones de empleo).

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad  Muy rara: reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores, parestesias  Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, fobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo  Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos  Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas  Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito  Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor  Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

	Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación
Exploraciones clínicas	Muy rara: elevación de la creatininemia

**\*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada**

**Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:**

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

**Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precusores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.**

**Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con Xenetix<sup>®</sup>, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.**

**En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:

**Artrografía:** se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).

**Histerosalpingografía:** se han notificado dolores pélvicos con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas de Xenetix® en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

### 3.3.10. GAVISCON® DOBLE ACCION LIQUIDO SACHET

Expediente : 20044923

Radicado : 2013106769

Fecha : 20/09/2013

Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición:

Cada 10 mL contienen:

Alginato de sodio 500 mg

Bicarbonato de sodio 213 mg

Carbonato de calcio 325mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperácidéz gástrica, flatulencia, dolor epigástrico, o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico. posología: adultos embarazada y

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

niños mayores de 12 años, 5 a 10 ml después de las comidas y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años y al acostarse. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

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

Nuevas Indicaciones: Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo

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

**Nuevas Indicaciones:** Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal, siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo

### 3.3.11. **GAVICON® DOBLE ACCION LIQUIDO, SUSPENSION ORAL CON SABOR A MENTA**

Expediente : 20027038  
Radicado : 2013102019  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.  
Composición:

Cada 10 mL contienen:

Alginato de sodio 500 mg  
Bicarbonato de sodio 213 mg  
Carbonato de calcio 325mg

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Suspensión oral

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico.

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

Nuevas Indicaciones:

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

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

Nuevas Indicaciones:

**Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.**

### 3.3.12. NIZORAL® TABLETAS 200 mg

Expediente : 41712  
Radicado : 2013095000  
Fecha : 23/08/2013  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de ketoconazol.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Micosis profundas y superficiales causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ketoconazol, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, niños menores de 2 años de edad.

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

- Aprobación de indicaciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión julio 3 de 2013.

Nuevas Indicaciones:

Micosis superficiales y mucocutáneas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en las siguientes patologías Tinea capitis, Foliculitis por Malassezia y Candidiasis mucocutánea crónica.

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

Nuevas Indicaciones:

**Micosis superficiales y mucocutáneas causadas por gérmenes sensibles al ketoconazol en las siguientes patologías Tinea capitis, Foliculitis por Malassezia y Candidiasis mucocutánea crónica cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las advertencias para el producto de la referencia quedando así:

**1. Se debe usar ketoconazol por vía oral, cuando los beneficios potenciales superen el riesgo, tal es el caso del tratamiento de ciertas**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

micosis que ponen en peligro la vida de los pacientes y no se tengan opciones alternativas terapéuticas o estas no se toleren.

2. Es esencial que previamente se evalúe la función hepática, antes de iniciar tratamiento con Ketoconazol y se monitorice el uso oral, por lo que se debe tener en cuenta lo siguiente:

a. Antes de iniciar el tratamiento oral de ketoconazol se deben realizar pruebas de laboratorio iniciales de referencia, los cuales deben incluir: ALT (alaninoaminotransferasa), AST (aspartatoaminotransferasa), bilirrubina total, fosfatasa alcalina, y tiempos de coagulación (PT, PTT, INR).

b. Durante la toma de ketoconazol, se debe controlar la ALT en suero semanalmente. Si los valores de ALT aumentan a un nivel por encima del límite normal superior o 30% sobre el valor de referencia, o sí el paciente tiene síntomas de función hepática anormal, se debe interrumpir el tratamiento con ketoconazol y se debe hacer una serie completa de pruebas hepáticas. Se deben repetir las pruebas hepáticas para asegurar la normalización de los valores.

c. Tener en cuenta que se ha reportado hepatotoxicidad con el reinicio de ketoconazol de uso oral.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir de acuerdo a lo conceptualizado y reenviar el documento para su evaluación.

### 3.3.13. MAGNION® 100 U.

Expediente : 20046297  
Radicado : 2013095796  
Fecha : 2013/08/26  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada vial contiene toxina botulinica tipo A 100,0000 U

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía, estrabismo y distonía focal.

Contraindicaciones: Magnion no debe administrarse cuando:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente en la formulación de Magnion.
- Pacientes con trastornos neuromusculares de la unión Neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down o Esclerosis Lateral Amiotrófica). Las enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Tratamiento de la distonía cervical en los pacientes con desórdenes respiratorios severos.
- Mujeres embarazadas, en edad fértil, o madres en período de lactancia.
- Presencia de infección en el sitio propuesto de la inyección.

Precauciones y advertencias:

- Embarazo:

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de la toxina botulínica tipo A durante el embarazo.

- Lactancia:

Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.

- Pediatría:

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de este producto en el tratamiento de blefaroespasmos en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en la población adolescente y pediátrica.

- Geriatría:

No se han realizado estudios adecuados a dosis geriátricas. La dosis elegida debería ser la misma, sin embargo, se recomienda la menor dosis efectiva. Este producto debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Este producto puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, Trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones Pueden ser potencialmente fatales.
- Los pacientes que presenten dificultad para tragar, trastornos del habla o problemas respiratorios, deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico. Aquellos pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia y/o aspiración, deben ser tratados con extrema precaución. Este tipo de pacientes debe ser tratado sólo si los beneficios superan los riesgos.
- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos, y disnea. Algunas de estas reacciones se han descrito tras el uso de la toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la inyección de la toxina botulínica tipo A se debe interrumpir e instituir inmediatamente un tratamiento médico apropiado, como epinefrina.
- Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes entre los que se incluyen dificultades para la deglución presentan un riesgo mayor de sufrir estas

Reacciones adversas. El medicamento que contiene toxina botulínica se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo se debe utilizar si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. En los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración se deberán extremar las Precauciones para dicho tratamiento.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias. Indicaciones solicitadas: Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas.

Contraindicaciones Solicitadas:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.
- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

#### Precauciones y Advertencias Solicitadas:

- Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.
- Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.
- Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.
- Pediatría: No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica.
- Geriátrica: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.
- La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

- Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución, por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.
- Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.
- Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, para el producto de la referencia, así:

**Nuevas Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmio esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas.**

**Nuevas Contraindicaciones:**

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.**
- **Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo Miastenia Gravis, Lambert-Eaton,**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.

- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

#### Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **Magnion<sup>®</sup>** debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.
- **Embarazo:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto no se recomienda el uso de Magnion<sup>®</sup> durante el embarazo.
- **Lactancia:** Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion<sup>®</sup> durante la lactancia.
- **Pediatría:** No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefarospasmo y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion<sup>®</sup> en la población adolescente y pediátrica.
- **Geriatría:** Los estudios de Magnion<sup>®</sup> han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.
- La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion<sup>®</sup> deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

- **Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion<sup>®</sup> debe ser bajo extrema precaución, por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.**
- **Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion<sup>®</sup> se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.**
- **Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.**

### 3.3.14. METHADOSE<sup>®</sup> TABLETAS 40 mg

Expediente : 200968

Radicado : 2013093201

Fecha : 20/08/2013

Interesado : U.A.E. Fondo Nacional de Estupefacientes - Ministerio de Salud y Protección

Composición: Cada tableta contiene 40 mg de metadona clorhidrato USP

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico narcótico. Útil en la decodificación del farmacodependiente a la heroína y sus derivados morfínicos. Mantenimiento y tratamiento en la adicción a derivados morfínicos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, depresión respiratoria, disfunción renal o hepática, edema pulmonar secundario o irritación química, traumatismo craneoencefálico. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO.

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

- Aprobación de dosificación.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir V1.0 de 16/08/2013.

Nuevas indicaciones:

- Para tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina)
- Para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de Methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia.

La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

Advertencias

Depresión respiratoria

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La depresión respiratoria es el principal peligro asociado con la administración de clorhidrato de metadona. El efecto de depresión respiratoria pico causado por la administración de metadona usualmente ocurre de forma tardía y persiste por más tiempo que sus efectos analgésicos pico, esto se ve con mayor frecuencia en pacientes que reciben por primera vez un analgésico opioide. Estas características pueden apreciarse de igual manera en casos de sobredosis iatrogénica, particularmente durante la iniciación del tratamiento y durante la titulación de la dosis.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes ancianos o debilitados; así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia aún cuando dosis terapéuticas moderadas puedan disminuir la ventilación pulmonar de forma peligrosa.

La metadona debería administrarse con extrema precaución a los pacientes con condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida tales como: Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale, obesidad severa, síndrome de apnea del sueño, mixedema, cifoescoliosis y depresión del SNC o coma. En estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio mientras que se incrementa en forma simultánea la resistencia de las vías aéreas hasta el punto de apnea. Deberían considerarse analgésicos no opioides alternativos y la metadona debería utilizarse en la dosis más baja efectiva y solamente bajo cuidadosa supervisión médica.

#### Efectos sobre la conducción cardiaca

Diferentes estudios, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales cardiacos de potasio y prolonga el intervalo QT. Casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamientos con dosis altas (mayor a 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes con dolor en tratamiento con altas y/o múltiples dosis diarias de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis utilizadas comúnmente para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los casos observados en dosis de mantenimiento típicas, la medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona posee el potencial de efectos adversos sobre la conducción cardiaca en algunos pacientes.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La metadona debería administrarse con precaución particular a pacientes en riesgo de desarrollar intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso diurético concomitante, hipopotasemia, hipomagnesemia). Se recomienda monitoreo cuidadoso cuando se utiliza metadona en pacientes con una historia de anomalías de conducción cardiaca, aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardiaca y en otros casos cuando la historia o el examen físico sugieren un riesgo aumentado de arritmia. La prolongación QT se ha reportado en pacientes sin historia cardiaca previa que recibieron altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollan prolongación QT mientras están en tratamiento de metadona deberían evaluarse en cuanto a la presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona. En el uso de metadona para tratar el dolor, el riesgo de prolongación QT y el desarrollo de arritmias deberían ponderarse contra el beneficio del adecuado manejo del dolor y la disponibilidad de terapias alternativas.

El tratamiento con metadona para terapia analgésica en pacientes con dolor agudo o crónico debe iniciarse únicamente si se considera que el potencial benéfico del tratamiento analgésico o paliativo con metadona sobrepasa el riesgo de prolongación QT que se ha reportado con el uso de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado en forma sistemática.

Al utilizar metadona debe llevarse a cabo una valoración riesgo beneficio individual y debe incluirse evaluación del paciente e historia clínica completa. Para los pacientes que se consideren en riesgo, debe realizarse un cuidadoso monitoreo de status cardiovascular, buscando prolongación del QT y arritmias, entre otros trastornos descritos previamente.

**Tolerancia cruzada incompleta entre metadona y otros opioides**

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes, de forma incompleta, a la metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

de alta dosis con otros agonistas opioides. Por lo tanto, es crítico entender la farmacocinética de la metadona cuando se cambian pacientes de otros opioides. Un alto grado de “tolerancia opioide” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma.

#### Mal uso, abuso y desviación de opioides

La metadona es un opioide agonista mu con una propensión al abuso similar a aquella de la morfina y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona, de forma similar a la morfina y otros opioides utilizados para analgesia, tiene el potencial de ser objeto de abuso y está sujeta a desviación criminal.

La metadona podría ser objeto de abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, legal o ilícitamente. Esto debería considerarse cuando se prescribe o dispensa Methadose en situaciones donde el médico clínico está preocupado acerca de un incremento en el riesgo de mal uso, abuso o desviación.

El abuso de metadona presenta un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo se incrementa con el abuso simultáneo de metadona con alcohol y otras sustancias. Adicionalmente, el abuso de medicamento parenteral se asocia comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas tales como la hepatitis y VIH. Los médicos deberían entrar en contacto con su junta estatal de licenciamiento profesional o la autoridad estatal de sustancias controladas en busca de información sobre cómo prevenir y detectar abuso o desviación de este producto.

#### Interacciones con otros depresores del SNC:

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazina, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

#### Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

#### Heridas en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los efectos depresores de la respiración de los opioides y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden estar exagerados marcadamente en presencia de heridas en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en presión intracraneal. Adicionalmente, los opioides producen efectos que pueden ocultar el curso clínico de pacientes con heridas en la cabeza. En tales pacientes, la metadona debería utilizarse con precaución, y solamente si ésta se considera esencial.

Condiciones abdominales agudas:

La administración de opioides puede ocultar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Efecto hipotensor:

La administración de metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea normal está comprometida (por ejemplo depleción severa de volumen).

Precauciones:

La metadona debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos, en pacientes sensibles a depresores del sistema nervioso central, en pacientes con enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática y en pacientes con comorbilidades o medicamentos concomitantes que predispongan a arritmias cardíacas.

Interacciones con medicamentos:

Los resultados in vitro sugieren que la metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y en una menor extensión por parte de CYP2C9 y CYP2D6. La coadministración de metadona con inductores CYP puede resultar en un metabolismo más rápido y una disminución de la eficacia del medicamento; la coadministración con inhibidores CYP puede reducir el metabolismo y potenciar los efectos de la metadona. Aunque medicamentos anti-retrovirales tales como efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir y la combinación lopinavir + ritonavir se conoce que inhiben CYPs, se ha mostrado que reducen los niveles plasmáticos de metadona, posiblemente debido a su actividad de inducción de CYP.

Por lo tanto, los medicamentos administrados simultáneamente con metadona deberían evaluarse en cuanto a potencial de interacción. Se recomienda a los médicos evaluar la respuesta individual a la terapia instaurada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides

Como otros agonistas mu, los pacientes que reciben metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas y agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides. Como lo son naloxona, naltrexona, pentazocina, nalbufina, butorfanol, y buprenorfina.

Agentes anti retrovirales:

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, combinación lopinavir + ritonavir: La coadministración de estos agentes anti retrovirales resultó en depuración incrementada o niveles plasmáticos disminuidos de metadona. Los pacientes que reciben metadona al comenzar el tratamiento con estos medicamentos anti retrovirales, deben monitorearse en cuanto a signos que sugieran eventos secundarios o falta de eficacia para evaluar cambios de dosificación.

Didanosina y Estavudina: Evidencia experimental demuestra que la metadona disminuyó el área bajo la curva y los niveles pico para Didanosina y Estavudina, con una disminución más significativa para Didanosina. La disposición de la metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: Evidencia experimental demostró que la metadona incrementó el área bajo la curva (AUC) de tiempo - concentración de Zidovudina lo cual podría resultar en efectos tóxicos.

Inductores del citocromo P 450:

Los pacientes que reciben metadona e inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben monitorearse en cuanto a evidencia de síntomas de abstinencia y en consecuencia la dosis de metadona debería ajustarse. Las siguientes interacciones con medicamentos se reportaron a continuación de la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

Rifampicina: En pacientes estables con el uso de metadona, la administración concomitante de Rifampicina resultó en una marcada reducción de los niveles séricos de metadona y una simultánea aparición de síntomas de abstinencia.

Fenitoína: En un estudio farmacocinético con pacientes en terapia de mantenimiento de metadona, la administración de fenitoína (250 mg b.i.d.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

inicialmente por 1 día seguido por 300 mg QD durante 3 a 4 días) resultó en una reducción de aproximadamente 50 % de la exposición de metadona y aparición secundaria de síntomas de abstinencia. Al descontinuar la fenitoína, los síntomas de abstinencia disminuyeron y la exposición de metadona incrementó hasta un nivel comparable a aquel previo a la administración de fenitoína.

Hierba de San Juan, Fenobarbital, Carbamazepina: La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede resultar en síntomas de abstinencia.

**Inhibidores del citocromo P450:**

Puesto que el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por la isozima CYP3A4, la coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede causar depuración disminuida de metadona. Los resultados clínicos esperados serían efectos opioides incrementados o prolongados. Así, los pacientes tratados con metadona que reciben inhibidores fuertes de la CYP3A4 de forma concomitante, tales como agentes anti fúngicos tipo azol (por ejemplo ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo eritromicina), deben monitorearse cuidadosamente y deben evaluarse las dosis utilizadas según sea el caso. Algunos inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina), pueden incrementar los niveles plasmáticos de metadona con la coadministración con metadona y resultar en un incremento de los efectos opiáceos y/o toxicidad.

Voriconazol - La administración de dosis orales repetidas de voriconazol (400 mg Q12h por 1 día, luego 200 mg Q12h durante 4 días) incrementó las Cmax y AUC de (R)-metadona en un 31 % y 47 %, respectivamente, en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y AUC de (S)- metadona se incrementaron en 65 % y 103 %, respectivamente. Concentraciones plasmáticas incrementadas de metadona han sido asociadas con toxicidad que incluye prolongación QT. El monitoreo frecuente en cuanto a eventos adversos y la toxicidad relacionada con metadona se recomienda durante la coadministración. La reducción de dosis de metadona puede ser necesaria.

**Otros:**

Inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO): Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes durante 14 días. Reacciones similares no habían sido

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

reportadas con metadona hasta ahora. Sin embargo, si el uso de metadona es necesario en tales pacientes, debe realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis pequeñas, incrementales y repetidas de metadona se administran durante el curso de varias horas mientras que la condición y signos vitales del paciente están bajo cuidadosa observación.

**Desipramina:** Los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración simultánea de metadona.

**Potenciales agentes generadores de arritmia:**

Es necesario tener extrema precaución cuando cualquier medicamento con potencial conocido de prolongar el intervalo QT es prescrito en conjunto con metadona. Interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con el uso concomitante de metadona y los potenciales agentes generadores de arritmia tales como los antiarrítmicos clase I y clase III, algunos neurolépticos y antidepressivos tricíclicos y bloqueadores del canal de calcio.

Debería tenerse precaución cuando se prescribe metadona de forma concomitante con medicamentos capaces de inducir alteraciones de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y en casos excepcionales hormonas mineralocorticoides.

**Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se utiliza en conjunto con alcohol, otros opioides o depresores del SNC y drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Se han reportado muertes cuando se abusa de metadona en conjunto con benzodiazepinas.

**Ansiedad:** Puesto que la metadona, si se utiliza por parte de pacientes tolerantes a una dosis de mantenimiento constante, no actúa como un tranquilizante, los pacientes que se mantenían en este medicamento reaccionarán a los problemas y tensiones de la vida con los mismos síntomas de ansiedad que lo hacen los otros individuos. El médico no debería confundir tales síntomas con aquellos de la abstinencia de narcóticos y no debería intentar tratar la ansiedad incrementando la dosis de metadona. La acción de la metadona en el tratamiento de mantenimiento se limita al control de los síntomas de abstinencia de narcóticos y no es efectiva para el alivio de la ansiedad general.

**Dolor agudo:** Los pacientes de mantenimiento en una dosis estable de metadona que experimentaron trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

agudo no puede esperarse que deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, que incluyen opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similar. Debido a la tolerancia a opioides inducida por la metadona, cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes de metadona, se utilizarán dosis más altas y/o más frecuentes que en pacientes no tolerantes.

#### Dependencia física:

La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta del medicamento o al momento de la administración de un antagonista. La dependencia física y/o tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opioides.

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia. La abstinencia de opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas que se pueden desarrollar incluyen irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor de articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náusea, anorexia, vómitos, diarrea y/o incremento de la presión sanguínea, de la frecuencia respiratoria o de la frecuencia cardíaca.

Los lactantes nacidos de madres físicamente dependientes de opioides pueden también ser físicamente dependientes y pueden exhibir dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia

En general, los opioides no deben discontinuarse abruptamente  
Pacientes de riesgo especial

La metadona debería suministrarse con precaución y la dosis inicial reducirse en ciertos pacientes, tales como ancianos y debilitados, y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones usuales apropiadas al uso de opioides parenterales deberían observarse y la posibilidad de depresión respiratoria siempre debería tenerse en mente.

#### Información para los pacientes:

- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como todos los opioides, puede alterar las capacidades mentales y/o físicas requeridas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinaria.

- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como otros opioides, puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.
- A los pacientes se les debe advertir que el alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión aditiva del SNC cuando se recibe con este producto y deben evitarse.
- Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediatamente si experimentan síntomas que sugieren una arritmia (tales como palpitaciones, mareo, vértigo o síncope) cuando toman metadona.
- A los pacientes que inician tratamiento con metadona para tratamiento de dependencia a opioides se les debe explicar que cada dosis de metadona se “mantendrá” por periodos más prolongados a medida que el tratamiento progresa, permitiendo intervalos posológicos más amplios.
- Los pacientes deben ser instruidos para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y otros miembros del hogar. La ingestión accidental o deliberada por parte del niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deben ser advertidos para desechar metadona no utilizada de forma tal que individuos diferentes al paciente al que se le prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.
- A los pacientes se les debe advertir no cambiar la dosis de metadona sin consultar con su médico.
- Mujeres en edad fértil que se embaracen o planeen hacerlo, deben consultar con su médico con respecto a los efectos del uso de la metadona durante el embarazo.
- Si un paciente físicamente dependiente descontinúa abruptamente el uso de metadona, puede desarrollar un síndrome de abstinencia a opioides. Si el cese de la terapia se indica, es apropiado disminuir la dosis de metadona progresivamente y no suspenderlo abruptamente,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

debido al riesgo de precipitar síntomas de abstinencia. Su médico puede suministrar una programación de dosis para lograr una discontinuación gradual de la medicación.

- Los pacientes que buscan interrumpir el tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia de opioides deben ser advertidos del alto riesgo de recaída en el uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento de metadona.
- Debe advertirse a los pacientes que la metadona es un medicamento de abuso potencial. Ellos deben protegerlo de robo y nunca deben suministrarlo a nadie diferente al individuo para el cual se prescribió.
- Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral y deben dispersarse inicialmente en líquido antes de usarlas. Después de la dispersión en líquido, la preparación no debe inyectarse.

Lactancia:

1. El uso de metadona es usualmente compatible con la lactancia. A las mujeres embarazadas que utilizan metadona se les debe asesorar acerca de los beneficios y riesgos de la lactancia mientras utilizan metadona. El asesoramiento debe incluir la siguiente información:
  - El bebé recibe una pequeña cantidad de metadona a través de la leche materna.
  - El bebé puede experimentar síntomas de abstinencia a metadona si la lactancia se discontinúa súbitamente.
  - Los pacientes que desean interrumpir la lactancia deben consultar a su médico para desarrollar un plan para discontinuar la leche materna
  - El uso de otras sustancias de abuso durante la lactancia expondrá al bebé a riesgos adicionales. Pacientes que utilizan otras sustancias de abuso no deben lactar.
2. Al iniciar la metadona por vez primera o al aumentar la dosis, las pacientes que lactan deberían observar de cerca a sus bebés en busca de cambios en el comportamiento o patrones de respiración.

Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Carcinogénesis:** Se han publicado los resultados de la valoración de carcinogenicidad en ratones B6C2F1 y ratas Fischer 344 a continuación de la administración dietaria de dos dosis de metadona HCl. Los ratones consumieron 15 mg/kg/día o 60 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 0.6 y 2.5 veces la dosis oral diaria humana de 120 mg/día con base en el área de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se presentó un incremento significativo en adenomas de la pituitaria en ratones hembra tratados con 15 mg/kg/día pero no con 60 mg/kg/día. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasma en ratas macho. Debido al consumo disminuido de alimento en machos a la dosis alta, las ratas macho consumieron 16 mg/kg/día y 28 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 1.3 y 2.3 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación de área de la superficie corporal. En contraste, ratas hembra consumieron 46 mg/kg/día u 88 mg/kg/día por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 3.7 y 7.1 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación del área de la superficie corporal. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasmas bien fuera en ratas macho o hembra.

**Mutagénesis:** Existen varios informes publicados sobre la toxicidad genética potencial de la metadona. La metadona dio resultado negativo en ensayos para ruptura y separación de cromosomas, y mutaciones de genes letales recesivos ligados al sexo en células germinales de *Drosophila* utilizando procedimientos de alimentación e inyección. En contraste, la metadona dio resultados positivos en el ensayo letal dominante in vivo en ratones y en el ensayo de aberración cromosomal espermatogónica en mamífero in vivo. Adicionalmente, la metadona dio resultados positivos en el sistema de reparación de ADN de *E. coli* y ensayos de mutación directa en *Neurospora crassa* y linfoma de ratón.

**Fertilidad:** La función reproductora en hombres puede disminuirse mediante el tratamiento de metadona. Las reducciones en el volumen del eyaculado y en las secreciones de la próstata y de la vesícula seminal se han reportado en individuos tratados con metadona.

Adicionalmente, se han reportado reducciones en los niveles de testosterona sérica y de motilidad de esperma, y anomalías en la morfología del esperma. Estudios en animales publicados suministran datos adicionales que indican que el tratamiento de metadona en machos puede alterar la función

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

reproductora. La metadona produce una regresión significativa de los órganos sexuales accesorios y los testículos de los ratones y ratas macho. Datos adicionales se han publicado indicando que el tratamiento de metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) incrementó la letalidad de embriones y la mortalidad neonatal. El examen del contenido uterino de ratones hembra no expuestas a metadona que se cruzaron con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento de metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

**Embarazo:**

Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C: No existe ningún estudio controlado de uso de metadona en mujeres embarazadas que pudiera utilizarse para establecer seguridad. Sin embargo, una revisión de expertos de datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo mediante el Sistema de información teratogénico (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (la cantidad y calidad de los datos se valoró como “limitada hasta justo”). Sin embargo los datos son insuficientes para afirmar que no existe ningún riesgo (TERIS, última revisión de octubre de 2002). Las mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona se ha reportado que tienen cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se comparan con mujeres que utilizan drogas ilícitas. Varios factores complican la interpretación de investigaciones de los niños de madres que toman metadona durante el embarazo. Éstos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos tales como nutrición, infecciones y circunstancias psicosociales, información limitada con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y el hecho de que la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo. Adicionalmente, estudios reportados generalmente comparan el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos en pacientes de dolor a los que se prescribe metadona durante el embarazo no está clara.

Se ha detectado metadona en fluido amniótico y plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina del neonato en concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Una serie retrospectiva de 101 mujeres embarazadas dependientes de opiáceos que se sometieron a desintoxicación de opiáceos interna con metadona no demostró ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o de parto prematuro en el tercer trimestre.

Varios estudios han sugerido que se han encontrado lactantes que nacieron de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo que presentan crecimiento fetal disminuido con un reducido peso, estatura y/o circunferencia craneana al nacer en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la niñez tardía. Sin embargo, los niños que nacieron de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo han mostrado déficits leves pero persistentes en el desempeño en los ensayos sicométricos y comportamentales.

Información adicional sobre los riesgos potenciales de metadona puede derivarse de los datos en animales. La metadona no parece ser teratogénica en modelos de rata o conejo. Sin embargo, a continuación de grandes dosis, la metadona produjo efectos teratogénicos en hámster y ratón. Un estudio publicado en hámster en embarazo indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango de 31 hasta 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis y otras lesiones diversas. La mayoría de las dosis ensayadas también resultaron en muerte materna. En otro estudio una única dosis subcutánea de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) administrada en el día 9 de gestación en ratones, también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base  $\text{mg/m}^2$ ) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

Efectos no teratogénicos: Bebés nacidos de madres que habían tomado opioide de forma regular antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en lactantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Las señales de abstinencia en el neonato incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

frecuencia respiratoria incrementada, incremento en las heces, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No existe ningún consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia infantil.

Existen informes contradictorios acerca de la incidencia de SIDS en lactantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo.

Se ha reportado que se encuentran anomalías en monitorías fetales sin estrés (NSTs) de forma más frecuente cuando la prueba se realiza 1 o 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en embarazo tardío en comparación con los controles.

Los datos en animales publicados han reportado una mortalidad neonatal aumentada en la descendencia de roedores macho que se trataron con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores hembra no se trataron con metadona, indicando toxicidad en el desarrollo mediado de forma paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareamiento con las hembras no expuestas a metadona resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró pesos reducidos del timo, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales aumentados. Adicionalmente, ensayos de comportamiento de esta progenie macho y hembra revelaron diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, que sugieren que la exposición a metadona del padre puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluyen metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado con alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a medicamentos. Datos adicionales en animales demuestran evidencia de cambios neuroquímicos en los cerebros de descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con metadona en ratas macho durante 21 hasta 32 días antes del apareamiento con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Los estudios de mecanismos en este modelo de rata sugieren que los efectos sobre el desarrollo de la metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a la producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles de testosterona disminuidos en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

Farmacología clínica para el embarazo: Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas valle significativamente más bajas de metadona, depuración plasmática aumentada de metadona y vida media más corta de la metadona que después del parto. Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis en cantidad o frecuencia en mujeres embarazadas tratadas con metadona.

La metadona debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

#### Trabajo de parto y parto

Como con todos los opioides, la administración de este producto a la madre ligeramente antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no se recomienda para analgesia obstétrica debido a que su larga duración de acción incrementa la probabilidad de depresión respiratoria en el neonato. Los narcóticos con propiedades mixtas agonista - antagonista no deberían utilizarse para control del dolor durante el trabajo de parto en pacientes tratadas crónicamente con metadona ya que pueden precipitar síntomas de abstinencia.

#### Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. La seguridad de la lactancia mientras que se toma metadona oral es controversial. A las dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, se han reportado concentraciones de metadona de 50 hasta 570 µg/litro en leche, lo cual en la mayoría de las muestras fue más bajo que las concentraciones séricas del medicamento en la madre en el estado estable. Los niveles pico de metadona en la leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo promedio de leche de 150 ml/kg/día, un lactante consumiría aproximadamente 17.4 µg /kg/día lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

dosis oral de la madre. La metadona se ha detectado en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. A las mujeres que reciben altas dosis de metadona para mantenimiento y ya están lactando, se les debe aconsejar disminuir la lactancia gradualmente con el fin de evitar síndrome de abstinencia en el neonato.

Las madres de niños que nunca han estado expuestos a opioides y que inician tratamiento con metadona. Deben conocer acerca de la presencia de metadona en la leche materna si consideran continuar lactando a su bebe.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de metadona, debería tomarse una decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En pacientes que están siendo tratados para dependencia a opioides, esto debería incluir sopesar el riesgo de metadona contra el riesgo de uso de drogas ilícitas por parte de la madre.

Tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia opioide durante la lactancia

Las mujeres en terapia de mantenimiento de metadona quienes expresan deseo de lactar, deberían ser informadas de los riesgos y beneficios de la lactancia, durante el embarazo e inmediatamente después del parto. La paciente debe entender claramente que mientras está lactando, ella no debe utilizar sustancias ilícitas o cualquier otro medicamento no prescrito por su médico. Ella debe entender las razones por las cuales el uso de drogas adicionales puede incrementar el riesgo a su lactante más allá de cualquier riesgo de la metadona.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no se ha establecido.

La ingestión accidental o deliberada por parte de un niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deberían instruirse para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y descartar la metadona no utilizada de forma tal que los individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### Uso geriátrico:

Estudios clínicos de metadona no incluyeron suficiente número de sujetos con edades superiores a 65 años para determinar si respondían de forma diferente en comparación con sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, teniendo en cuenta que en esta población son más frecuentes las alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca; así como, otras enfermedades concomitantes u otros medicamentos asociados.

#### Disfunción renal:

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia renal.

#### Disfunción hepática:

El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza en el hígado y los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de acumular metadona después de dosificación múltiple.

#### Género

El uso de metadona no se ha evaluado en cuanto a especificidad de género.

**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:

- **Aprobación de dosificación.**
- **Aprobación de indicaciones.**
- **Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de información para prescribir V1.0 de 16/08/2013.**

#### Nuevas indicaciones:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Para tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina)
- Para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

La metadona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metadona o cualquier otro ingrediente en las tabletas orales de Methadose.

La metadona se contraindica en cualquier situación en la cual los opioides están contraindicados tales como: Pacientes con depresión respiratoria (en ausencia de equipo de resucitación o en ambientes no monitoreados), y en pacientes con asma bronquial aguda o hipercapnia. La metadona se contraindica en cualquier paciente que tenga o se sospeche que haya tenido íleo paralítico.

#### **Nuevas Advertencias:**

##### **Depresión respiratoria**

La depresión respiratoria es el principal peligro asociado con la administración de clorhidrato de metadona. El efecto de depresión respiratoria pico causado por la administración de metadona usualmente ocurre de forma tardía y persiste por más tiempo que sus efectos analgésicos pico, esto se ve con mayor frecuencia en pacientes que reciben por primera vez un analgésico opioide. Estas características pueden apreciarse de igual manera en casos de sobredosis iatrogénica, particularmente durante la iniciación del tratamiento y durante la titulación de la dosis.

La depresión respiratoria es de particular preocupación en pacientes ancianos o debilitados; así como en aquellos que sufren de condiciones acompañadas por hipoxia o hipercapnia aún cuando dosis terapéuticas moderadas puedan disminuir la ventilación pulmonar de forma peligrosa.

La metadona debería administrarse con extrema precaución a los pacientes con condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia o reserva respiratoria disminuida tales como: Asma, enfermedad pulmonar

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

obstructiva crónica, cor pulmonale, obesidad severa, síndrome de apnea del sueño, mixedema, cifoescoliosis y depresión del SNC o coma. En estos pacientes, aún dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio mientras que se incrementa en forma simultánea la resistencia de las vías aéreas hasta el punto de apnea. Deberían considerarse analgésicos no opioides alternativos y la metadona debería utilizarse en la dosis más baja efectiva y solamente bajo cuidadosa supervisión médica.

#### Efectos sobre la conducción cardiaca:

Diferentes estudios, tanto in vivo como in vitro, han demostrado que la metadona inhibe los canales cardiacos de potasio y prolonga el intervalo QT. Casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) se han observado durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamientos con dosis altas (mayor a 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes con dolor en tratamiento con altas y/o múltiples dosis diarias de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis utilizadas comúnmente para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los casos observados en dosis de mantenimiento típicas, la medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona posee el potencial de efectos adversos sobre la conducción cardiaca en algunos pacientes.

La metadona debería administrarse con precaución particular a pacientes en riesgo de desarrollar intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso diurético concomitante, hipopotasemia, hipomagnesemia). Se recomienda monitoreo cuidadoso cuando se utiliza metadona en pacientes con una historia de anomalías de conducción cardiaca, aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardiaca y en otros casos cuando la historia o el examen físico sugieren un riesgo aumentado de arritmia. La prolongación QT se ha reportado en pacientes sin historia cardiaca previa que recibieron altas dosis de metadona. Los pacientes que desarrollan prolongación QT mientras están en tratamiento de metadona deberían evaluarse en cuanto a la presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

metabolismo de la metadona. En el uso de metadona para tratar el dolor, el riesgo de prolongación QT y el desarrollo de arritmias deberían ponderarse contra el beneficio del adecuado manejo del dolor y la disponibilidad de terapias alternativas.

El tratamiento con metadona para terapia analgésica en pacientes con dolor agudo o crónico debe iniciarse únicamente si se considera que el potencial benéfico del tratamiento analgésico o paliativo con metadona sobrepasa el riesgo de prolongación QT que se ha reportado con el uso de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado en forma sistemática.

Al utilizar metadona debe llevarse a cabo una valoración riesgo beneficio individual y debe incluirse evaluación del paciente e historia clínica completa. Para los pacientes que se consideren en riesgo, debe realizarse un cuidadoso monitoreo de status cardiovascular, buscando prolongación del QT y arritmias, entre otros trastornos descritos previamente.

#### **Tolerancia cruzada incompleta entre metadona y otros opioides**

Los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes, de forma incompleta, a la metadona. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides. Por lo tanto, es crítico entender la farmacocinética de la metadona cuando se cambian pacientes de otros opioides. Un alto grado de “tolerancia opioide” no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otra forma.

#### **Mal uso, abuso y desviación de opioides:**

La metadona es un opioide agonista mu con una propensión al abuso similar a aquella de la morfina y es una sustancia controlada por la Lista II. La metadona, de forma similar a la morfina y otros opioides utilizados para analgesia, tiene el potencial de ser objeto de abuso y está sujeta a desviación criminal.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La metadona podría ser objeto de abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, legal o ilícitamente. Esto debería considerarse cuando se prescribe o dispensa Methadose en situaciones donde el médico clínico está preocupado acerca de un incremento en el riesgo de mal uso, abuso o desviación.

El abuso de metadona presenta un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo se incrementa con el abuso simultáneo de metadona con alcohol y otras sustancias. Adicionalmente, el abuso de medicamento parenteral se asocia comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas tales como la hepatitis y VIH. Los médicos deberían entrar en contacto con su junta estatal de licenciamiento profesional o la autoridad estatal de sustancias controladas en busca de información sobre cómo prevenir y detectar abuso o desviación de este producto.

#### **Interacciones con otros depresores del SNC:**

Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazina, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con metadona pueden experimentar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma.

#### **Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se usa en conjunto con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

#### **Heridas en la cabeza e incremento de la presión intracraneal:**

Los efectos depresores de la respiración de los opioides y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden estar exagerados marcadamente en presencia de heridas en la cabeza, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en presión intracraneal. Adicionalmente, los opioides producen efectos que pueden ocultar el curso clínico de pacientes con heridas en la cabeza. En tales pacientes, la metadona debería utilizarse con precaución, y solamente si ésta se considera esencial.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### **Condiciones abdominales agudas:**

La administración de opioides puede ocultar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

#### **Efecto hipotensor:**

La administración de metadona puede resultar en hipotensión severa en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea normal está comprometida (por ejemplo depleción severa de volumen).

#### **Nuevas Precauciones:**

La metadona debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos, en pacientes sensibles a depresores del sistema nervioso central, en pacientes con enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática y en pacientes con comorbilidades o medicamentos concomitantes que predispongan a arritmias cardíacas.

#### **Interacciones con medicamentos:**

Los resultados in vitro sugieren que la metadona sufre N desmetilación hepática por parte de las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 y en una menor extensión por parte de CYP2C9 y CYP2D6. La coadministración de metadona con inductores CYP puede resultar en un metabolismo más rápido y una disminución de la eficacia del medicamento; la coadministración con inhibidores CYP puede reducir el metabolismo y potenciar los efectos de la metadona. Aunque medicamentos anti-retrovirales tales como efavirenz, nelfinavir, nevirapine, ritonavir y la combinación lopinavir + ritonavir se conoce que inhiben CYPs, se ha mostrado que reducen los niveles plasmáticos de metadona, posiblemente debido a su actividad de inducción de CYP.

Por lo tanto, los medicamentos administrados simultáneamente con metadona deberían evaluarse en cuanto a potencial de interacción. Se recomienda a los médicos evaluar la respuesta individual a la terapia instaurada.

#### **Antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opioides**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Como otros agonistas mu, los pacientes que reciben metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas y agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides. Como lo son naloxona, naltrexona, pentazocina, nalbufina, butorfanol, y buprenorfina.

**Agentes anti retrovirales:**

Abacavir, amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, combinación lopinavir + ritonavir: La coadministración de estos agentes anti retrovirales resultó en depuración incrementada o niveles plasmáticos disminuidos de metadona. Los pacientes que reciben metadona al comenzar el tratamiento con estos medicamentos anti retrovirales, deben monitorearse en cuanto a signos que sugieran eventos secundarios o falta de eficacia para evaluar cambios de dosificación.

Didanosina y Estavudina: Evidencia experimental demuestra que la metadona disminuyó el área bajo la curva y los niveles pico para Didanosina y Estavudina, con una disminución más significativa para Didanosina. La disposición de la metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: Evidencia experimental demostró que la metadona incrementó el área bajo la curva (AUC) de tiempo - concentración de Zidovudina lo cual podría resultar en efectos tóxicos.

**Inductores del citocromo P 450:**

Los pacientes que reciben metadona e inician tratamiento con inductores del CYP3A4 deben monitorearse en cuanto a evidencia de síntomas de abstinencia y en consecuencia la dosis de metadona debería ajustarse. Las siguientes interacciones con medicamentos se reportaron a continuación de la coadministración de metadona con inductores de las enzimas del citocromo P450:

Rifampicina: En pacientes estables con el uso de metadona, la administración concomitante de Rifampicina resultó en una marcada reducción de los niveles séricos de metadona y una simultánea aparición de síntomas de abstinencia.

Fenitoína: En un estudio farmacocinético con pacientes en terapia de mantenimiento de metadona, la administración de fenitoína (250 mg b.i.d. inicialmente por 1 día seguido por 300 mg QD durante 3 a 4 días) resultó

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

en una reducción de aproximadamente 50 % de la exposición de metadona y aparición secundaria de síntomas de abstinencia. Al descontinuar la fenitoína, los síntomas de abstinencia disminuyeron y la exposición de metadona incrementó hasta un nivel comparable a aquel previo a la administración de fenitoína.

**Hierba de San Juan, Fenobarbital, Carbamazepina:** La administración de metadona junto con otros inductores del CYP3A4 puede resultar en síntomas de abstinencia.

#### **Inhibidores del citocromo P450:**

Puesto que el metabolismo de la metadona es mediado principalmente por la isozima CYP3A4, la coadministración de medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 puede causar depuración disminuida de metadona. Los resultados clínicos esperados serían efectos opioides incrementados o prolongados. Así, los pacientes tratados con metadona que reciben inhibidores fuertes de la CYP3A4 de forma concomitante, tales como agentes anti fúngicos tipo azol (por ejemplo ketoconazol) y antibióticos macrólidos (por ejemplo eritromicina), deben monitorearse cuidadosamente y deben evaluarse las dosis utilizadas según sea el caso. Algunos inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina), pueden incrementar los niveles plasmáticos de metadona con la coadministración con metadona y resultar en un incremento de los efectos opiáceos y/o toxicidad.

**Voriconazol** - La administración de dosis orales repetidas de voriconazol (400 mg Q12h por 1 día, luego 200 mg Q12h durante 4 días) incrementó las Cmax y AUC de (R)-metadona en un 31 % y 47 %, respectivamente, en sujetos que recibieron una dosis de mantenimiento de metadona (30 a 100 mg QD). La Cmax y AUC de (S)- metadona se incrementaron en 65 % y 103 %, respectivamente. Concentraciones plasmáticas incrementadas de metadona han sido asociadas con toxicidad que incluye prolongación QT. El monitoreo frecuente en cuanto a eventos adversos y la toxicidad relacionada con metadona se recomienda durante la coadministración. La reducción de dosis de metadona puede ser necesaria.

#### **Otros:**

**Inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO):** Las dosis terapéuticas de meperidina han precipitado reacciones severas en pacientes que reciben simultáneamente inhibidores de la mono amino oxidasa o aquellos que han recibido tales agentes durante 14 días. Reacciones similares no

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

habían sido reportadas con metadona hasta ahora. Sin embargo, si el uso de metadona es necesario en tales pacientes, debe realizarse un ensayo de sensibilidad en el cual dosis pequeñas, incrementales y repetidas de metadona se administran durante el curso de varias horas mientras que la condición y signos vitales del paciente están bajo cuidadosa observación.

**Desipramina:** Los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración simultánea de metadona.

**Potenciales agentes generadores de arritmia:**

Es necesario tener extrema precaución cuando cualquier medicamento con potencial conocido de prolongar el intervalo QT es prescrito en conjunto con metadona. Interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con el uso concomitante de metadona y los potenciales agentes generadores de arritmia tales como los antiarrítmicos clase I y clase III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos y bloqueadores del canal de calcio.

Debería tenerse precaución cuando se prescribe metadona de forma concomitante con medicamentos capaces de inducir alteraciones de electrolitos (hipomagnesemia, hipopotasemia) que pueden prolongar el intervalo QT. Estos medicamentos incluyen diuréticos, laxantes y en casos excepcionales hormonas mineralocorticoides.

**Interacciones con alcohol y medicamentos de abuso:**

Puede esperarse que la metadona tenga efectos aditivos cuando se utiliza en conjunto con alcohol, otros opioides o depresores del SNC y drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central. Se han reportado muertes cuando se abusa de metadona en conjunto con benzodiacepinas.

**Ansiedad:** Puesto que la metadona, si se utiliza por parte de pacientes tolerantes a una dosis de mantenimiento constante, no actúa como un tranquilizante, los pacientes que se mantenían en este medicamento reaccionarán a los problemas y tensiones de la vida con los mismos síntomas de ansiedad que lo hacen los otros individuos. El médico no debería confundir tales síntomas con aquellos de la abstinencia de narcóticos y no debería intentar tratar la ansiedad incrementando la dosis de metadona. La acción de la metadona en el tratamiento de mantenimiento se limita al control de los síntomas de abstinencia de narcóticos y no es efectiva para el alivio de la ansiedad general.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Dolor agudo:** Los pacientes de mantenimiento en una dosis estable de metadona que experimentaron trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no puede esperarse que deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, que incluyen opioides, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similar. Debido a la tolerancia a opioides inducida por la metadona, cuando se requieren opioides para el manejo de dolor agudo en pacientes de metadona, se utilizaran dosis más altas y/o más frecuentes que en pacientes no tolerantes.

#### **Dependencia física:**

La dependencia física se manifiesta por síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta del medicamento o al momento de la administración de un antagonista. La dependencia física y/o tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opioides.

Si la metadona se interrumpe abruptamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia. La abstinencia de opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: Inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas que se pueden desarrollar incluyen irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor de articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náusea, anorexia, vómitos, diarrea y/o incremento de la presión sanguínea, de la frecuencia respiratoria o de la frecuencia cardíaca.

Los lactantes nacidos de madres físicamente dependientes de opioides pueden también ser físicamente dependientes y pueden exhibir dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia

**En general, los opioides no deben discontinuarse abruptamente**  
**Pacientes de riesgo especial**

La metadona debería suministrarse con precaución y la dosis inicial reducirse en ciertos pacientes, tales como ancianos y debilitados, y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o estenosis uretral. Las precauciones usuales apropiadas al uso de opioides

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

parenterales deberían observarse y la posibilidad de depresión respiratoria siempre debería tenerse en mente.

#### Información para los pacientes:

- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como todos los opioides, puede alterar las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinaria.
- A los pacientes se les debe advertir que la metadona, como otros opioides, puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.
- A los pacientes se les debe advertir que el alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión aditiva del SNC cuando se recibe con este producto y deben evitarse.
- Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediatamente si experimentan síntomas que sugieren una arritmia (tales como palpitaciones, mareo, vértigo o síncope) cuando toman metadona.
- A los pacientes que inician tratamiento con metadona para tratamiento de dependencia a opioides se les debe explicar que cada dosis de metadona se “mantendrá” por periodos más prolongados a medida que el tratamiento progresa, permitiendo intervalos posológicos más amplios.
- Los pacientes deben ser instruidos para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y otros miembros del hogar. La ingestión accidental o deliberada por parte del niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deben ser advertidos para desechar metadona no utilizada de forma tal que individuos diferentes al paciente al que se le prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.
- A los pacientes se les debe advertir no cambiar la dosis de metadona sin consultar con su médico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- **Mujeres en edad fértil que se embaracen o planeen hacerlo, deben consultar con su médico con respecto a los efectos del uso de la metadona durante el embarazo.**
- **Si un paciente físicamente dependiente descontinúa abruptamente el uso de metadona, puede desarrollar un síndrome de abstinencia a opioides. Si el cese de la terapia se indica, es apropiado disminuir la dosis de metadona progresivamente y no suspenderlo abruptamente, debido al riesgo de precipitar síntomas de abstinencia. Su médico puede suministrar una programación de dosis para lograr una discontinuación gradual de la medicación.**
- **Los pacientes que buscan interrumpir el tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia de opioides deben ser advertidos del alto riesgo de recaída en el uso de drogas ilícitas asociado con la interrupción del tratamiento de mantenimiento de metadona.**
- **Debe advertirse a los pacientes que la metadona es un medicamento de abuso potencial. Ellos deben protegerlo de robo y nunca deben suministrarlo a nadie diferente al individuo para el cual se prescribió.**
- **Las tabletas de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral y deben dispersarse inicialmente en líquido antes de usarlas. Después de la dispersión en líquido, la preparación no debe inyectarse.**

#### **Lactancia:**

- **El uso de metadona es usualmente compatible con la lactancia. A las mujeres embarazadas que utilizan metadona se les debe asesorar acerca de los beneficios y riesgos de la lactancia mientras utilizan metadona. El asesoramiento debe incluir la siguiente información:**
  - **El bebé recibe una pequeña cantidad de metadona a través de la leche materna.**
  - **El bebé puede experimentar síntomas de abstinencia a metadona si la lactancia se descontinúa súbitamente.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Los pacientes que desean interrumpir la lactancia deben consultar a su médico para desarrollar un plan para discontinuar la leche materna
  - El uso de otras sustancias de abuso durante la lactancia expondrá al bebé a riesgos adicionales. Pacientes que utilizan otras sustancias de abuso no deben lactar.
- Al iniciar la metadona por vez primera o al aumentar la dosis, las pacientes que lactan deberían observar de cerca a sus bebés en busca de cambios en el comportamiento o patrones de respiración.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad:**

**Carcinogénesis:** Se han publicado los resultados de la valoración de carcinogenicidad en ratones B6C2F1 y ratas Fischer 344 a continuación de la administración dietaria de dos dosis de metadona HCl. Los ratones consumieron 15 mg/kg/día o 60 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 0.6 y 2.5 veces la dosis oral diaria humana de 120 mg/día con base en el área de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Se presentó un incremento significativo en adenomas de la pituitaria en ratones hembra tratados con 15 mg/kg/día pero no con 60 mg/kg/día. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasma en ratas macho. Debido al consumo disminuido de alimento en machos a la dosis alta, las ratas macho consumieron 16 mg/kg/día y 28 mg/kg/día de metadona por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 1.3 y 2.3 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación de área de la superficie corporal. En contraste, ratas hembra consumieron 46 mg/kg/día u 88 mg/kg/día por dos años. Estas dosis fueron aproximadamente 3.7 y 7.1 veces una dosis oral diaria humana de 120 mg/día, con base en la comparación del área de la superficie corporal. Bajo las condiciones del ensayo, no se presentó ninguna evidencia clara de un incremento relacionado con el tratamiento en la incidencia de neoplasmas bien fuera en ratas macho o hembra.

**Mutagénesis:** Existen varios informes publicados sobre la toxicidad genética potencial de la metadona. La metadona dio resultado negativo en ensayos para ruptura y separación de cromosomas, y mutaciones de genes letales recesivos ligados al sexo en células germinales de *Drosophila* utilizando procedimientos de alimentación e inyección. En

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

contraste, la metadona dio resultados positivos en el ensayo letal dominante in vivo en ratones y en el ensayo de aberración cromosomal espermatogónica en mamífero in vivo. Adicionalmente, la metadona dio resultados positivos en el sistema de reparación de ADN de E. coli y ensayos de mutación directa en Neurospora crassa y linfoma de ratón.

**Fertilidad:** La función reproductora en hombres puede disminuirse mediante el tratamiento de metadona. Las reducciones en el volumen del eyaculado y en las secreciones de la próstata y de la vesícula seminal se han reportado en individuos tratados con metadona.

Adicionalmente, se han reportado reducciones en los niveles de testosterona sérica y de motilidad de esperma, y anormalidades en la morfología del esperma. Estudios en animales publicados suministran datos adicionales que indican que el tratamiento de metadona en machos puede alterar la función reproductora. La metadona produce una regresión significativa de los órganos sexuales accesorios y los testículos de los ratones y ratas macho. Datos adicionales se han publicado indicando que el tratamiento de metadona de ratas macho (una vez al día por tres días consecutivos) incrementó la letalidad de embriones y la mortalidad neonatal. El examen del contenido uterino de ratones hembra no expuestas a metadona que se cruzaron con ratones tratados con metadona indicó que el tratamiento de metadona produjo un incremento en la tasa de muertes pre implante en todos los estados post meiosis.

**Embarazo:**

**Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C:** No existe ningún estudio controlado de uso de metadona en mujeres embarazadas que pudiera utilizarse para establecer seguridad. Sin embargo, una revisión de expertos de datos publicados sobre experiencias con el uso de metadona durante el embarazo mediante el Sistema de información teratogénico (TERIS) concluyó que el uso materno de metadona durante el embarazo como parte de un régimen terapéutico supervisado es poco probable que presente un riesgo teratogénico sustancial (la cantidad y calidad de los datos se valoró como “limitada hasta justo”). Sin embargo los datos son insuficientes para afirmar que no existe ningún riesgo (TERIS, última revisión de octubre de 2002). Las mujeres embarazadas involucradas en programas de mantenimiento con metadona se ha reportado que tienen cuidado prenatal significativamente mejorado que lleva a una incidencia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

significativamente reducida de complicaciones obstétricas y fetales y morbilidad y mortalidad neonatal cuando se comparan con mujeres que utilizan drogas ilícitas. Varios factores complican la interpretación de investigaciones de los niños de madres que toman metadona durante el embarazo. Éstos incluyen el uso materno de drogas ilícitas, otros factores maternos tales como nutrición, infecciones y circunstancias psicosociales, información limitada con respecto a la dosis y duración del uso de metadona durante el embarazo, y el hecho de que la mayoría de la exposición materna parece ocurrir después del primer trimestre del embarazo. Adicionalmente, estudios reportados generalmente comparan el beneficio de la metadona con el riesgo de la adicción no tratada a drogas ilícitas; la relevancia de estos hallazgos en pacientes de dolor a los que se prescribe metadona durante el embarazo no está clara.

Se ha detectado metadona en fluido amniótico y plasma del cordón en concentraciones proporcionales al plasma materno y en orina del neonato en concentraciones más bajas que la correspondiente orina materna.

Una serie retrospectiva de 101 mujeres embarazadas dependientes de opiáceos que se sometieron a desintoxicación de opiáceos interna con metadona no demostró ningún riesgo incrementado de aborto en el segundo trimestre o de parto prematuro en el tercer trimestre.

Varios estudios han sugerido que se han encontrado lactantes que nacieron de mujeres adictas a narcóticos tratadas con metadona durante todo o parte del embarazo que presentan crecimiento fetal disminuido con un reducido peso, estatura y/o circunferencia craneana al nacer en comparación con los controles. Este déficit de crecimiento no parece persistir en la niñez tardía. Sin embargo, los niños que nacieron de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo han mostrado déficits leves pero persistentes en el desempeño en los ensayos sicométricos y comportamentales.

Información adicional sobre los riesgos potenciales de metadona puede derivarse de los datos en animales. La metadona no parece ser teratogénica en modelos de rata o conejo. Sin embargo, a continuación de grandes dosis, la metadona produjo efectos teratogénicos en hámster y ratón. Un estudio publicado en hámster en embarazo indicó que una dosis subcutánea única de metadona en un rango de 31 hasta 185 mg/kg (la dosis de 31 mg/kg es aproximadamente 2 veces una dosis oral diaria

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) en el día 8 de gestación resultó en una disminución del número de fetos por camada y un incremento en el porcentaje de fetos que exhibían malformaciones congénitas descritas como exencefalia, craneosquisis y otras lesiones diversas. La mayoría de las dosis ensayadas también resultaron en muerte materna. En otro estudio una única dosis subcutánea de 22 a 24 mg/kg de metadona (la exposición estimada fue aproximadamente equivalente a la dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) administrada en el día 9 de gestación en ratones, también produjo exencefalia en 11 % de los embriones. Sin embargo, no se reportó ningún efecto en ratas y conejos a dosis orales de hasta 40 mg/kg (la exposición estimada fue aproximadamente 3 y 6 veces, respectivamente, una dosis oral diaria humana de 120 mg/día en base mg/m<sup>2</sup>) administrada durante los días 6 a 15 y 6 a 18, respectivamente.

**Efectos no teratogénicos:** Bebés nacidos de madres que habían tomado opioide de forma regular antes del parto pueden ser físicamente dependientes. El inicio de los síntomas de abstinencia en lactantes es usualmente en los primeros días después del nacimiento. Las señales de abstinencia en el neonato incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, frecuencia respiratoria incrementada, incremento en las heces, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con la dosis materna o la duración de la exposición materna. La duración de los síntomas de abstinencia puede variar desde unos pocos días hasta semanas o incluso meses. No existe ningún consenso sobre el manejo apropiado de la abstinencia infantil.

Existen informes contradictorios acerca de la incidencia de SIDS en lactantes nacidos de mujeres tratadas con metadona durante el embarazo.

Se ha reportado que se encuentran anomalías en monitorias fetales sin estrés (NSTs) de forma más frecuente cuando la prueba se realiza 1 o 2 horas después de una dosis de mantenimiento de metadona en embarazo tardío en comparación con los controles.

Los datos en animales publicados han reportado una mortalidad neonatal aumentada en la descendencia de roedores macho que se trataron con metadona antes del apareamiento. En estos estudios, los roedores

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hembra no se trataron con metadona, indicando toxicidad en el desarrollo mediado de forma paterna. Específicamente, la metadona administrada a la rata macho antes del apareamiento con las hembras no expuestas a metadona resultó en una ganancia de peso disminuida en la progenie después del destete. La progenie macho demostró pesos reducidos del timo, mientras que la progenie hembra demostró pesos adrenales aumentados. Adicionalmente, ensayos de comportamiento de esta progenie macho y hembra revelaron diferencias significativas en los ensayos de comportamiento en comparación con los animales control, que sugieren que la exposición a metadona del padre puede producir cambios fisiológicos y de comportamiento en la progenie en este modelo. Otros estudios en animales han reportado que la exposición perinatal a opioides que incluyen metadona altera el desarrollo neuronal y el comportamiento en la descendencia. La exposición perinatal a metadona en ratas se ha vinculado con alteraciones en la capacidad de aprendizaje, actividad motora, regulación térmica, respuestas nociceptivas y sensibilidad a medicamentos. Datos adicionales en animales demuestran evidencia de cambios neuro químicos en los cerebros de descendencia tratada con metadona, que incluye cambios en los sistemas colinérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico. Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con metadona en ratas macho durante 21 hasta 32 días antes del apareamiento con hembras no expuestas a metadona no produjo ningún efecto adverso, sugiriendo que el tratamiento prolongado con metadona de la rata macho resultó en tolerancia a la toxicidad de desarrollo observada en la progenie. Los estudios de mecanismos en este modelo de rata sugieren que los efectos sobre el desarrollo de la metadona “paterna” sobre la progenie parecen deberse a la producción disminuida de testosterona. Estos datos en animales reflejan los hallazgos clínicos reportados de niveles de testosterona disminuidos en machos humanos en terapia de mantenimiento de metadona para adicción a opioides y en machos que reciben opioides intra espinales crónicos.

**Farmacología clínica para el embarazo:** Las mujeres embarazadas parecen tener concentraciones plasmáticas valle significativamente más bajas de metadona, depuración plasmática aumentada de metadona y vida media más corta de la metadona que después del parto. Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis en cantidad o frecuencia en mujeres embarazadas tratadas con metadona.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La metadona debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

### Trabajo de parto y parto

Como con todos los opioides, la administración de este producto a la madre ligeramente antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis más altas. La metadona no se recomienda para analgesia obstétrica debido a que su larga duración de acción incrementa la probabilidad de depresión respiratoria en el neonato. Los narcóticos con propiedades mixtas agonista - antagonista no deberían utilizarse para control del dolor durante el trabajo de parto en pacientes tratadas crónicamente con metadona ya que pueden precipitar síntomas de abstinencia.

### Madres lactantes:

La metadona se secreta en la leche humana. La seguridad de la lactancia mientras que se toma metadona oral es controversial. A las dosis orales maternas de 10 a 80 mg/día, se han reportado concentraciones de metadona de 50 hasta 570 µg/litro en leche, lo cual en la mayoría de las muestras fue más bajo que las concentraciones séricas del medicamento en la madre en el estado estable. Los niveles pico de metadona en la leche ocurren aproximadamente 4 a 5 horas después de una dosis oral. Con base en un consumo promedio de leche de 150 ml/kg/día, un lactante consumiría aproximadamente 17.4 µg /kg/día lo cual es aproximadamente 2 a 3 % de la dosis oral de la madre. La metadona se ha detectado en concentraciones plasmáticas muy bajas en algunos lactantes cuyas madres estaban tomando metadona. A las mujeres que reciben altas dosis de metadona para mantenimiento y ya están lactando, se les debe aconsejar disminuir la lactancia gradualmente con el fin de evitar síndrome de abstinencia en el neonato.

Las madres de niños que nunca han estado expuestos a opioides y que inician tratamiento con metadona. Deben conocer acerca de la presencia de metadona en la leche materna si consideran continuar lactando a su bebe.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de metadona, debería tomarse una decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En pacientes que están siendo tratados para

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

dependencia a opioides, esto debería incluir sopesar el riesgo de metadona contra el riesgo de uso de drogas ilícitas por parte de la madre.

### **Tratamiento de mantenimiento con metadona para dependencia opioide durante la lactancia**

Las mujeres en terapia de mantenimiento de metadona quienes expresan deseo de lactar, deberían ser informadas de los riesgos y beneficios de la lactancia, durante el embarazo e inmediatamente después del parto. La paciente debe entender claramente que mientras está lactando, ella no debe utilizar sustancias ilícitas o cualquier otro medicamento no prescrito por su médico. Ella debe entender las razones por las cuales el uso de drogas adicionales puede incrementar el riesgo a su lactante más allá de cualquier riesgo de la metadona.

#### **Uso pediátrico:**

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos por debajo de la edad de 18 años no se ha establecido.

La ingestión accidental o deliberada por parte de un niño puede causar depresión respiratoria que puede resultar en la muerte. Los pacientes y quienes cuidan de ellos deberían instruirse para mantener la metadona en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y descartar la metadona no utilizada de forma tal que los individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió originalmente no entren en contacto con el medicamento.

#### **Uso geriátrico:**

Estudios clínicos de metadona no incluyeron suficiente número de sujetos con edades superiores a 65 años para determinar si respondían de forma diferente en comparación con sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes. En general la selección de dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, teniendo en cuenta que en esta población son más frecuentes las alteraciones de la función hepática, renal o cardiaca; así como, otras enfermedades concomitantes u otros medicamentos asociados.

#### **Disfunción renal:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia renal.**

**Disfunción hepática:**

**El uso de metadona no se evaluó de forma extensiva en pacientes con insuficiencia hepática. La metadona se metaboliza en el hígado y los pacientes con disfunción hepática pueden estar en riesgo de acumular metadona después de dosificación múltiple.**

**Género**

**El uso de metadona no se ha evaluado en cuanto a especificidad de género.**

**3.3.15. BISOLTUSSIN® JARABE**

Expediente : 19993712  
Radicado : 13075993  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada mL contiene 2 mg de bromhidrato de dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Antitusígeno.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes asmáticos y con insuficiencia hepática. Puede producir somnolencia. No administrar a pacientes que reciban inhibidores de la MAO. No administrar a niños menores de dos años de edad.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los conceptos emitidos en el Acta No. 40 de 2013, numerales 3.3.3 y 3.1.9.4, en el sentido de aclarar que mediante radicado 2013046973 de 03/05/2013, no solicitan la modificación de la Condición de Venta del producto.

De acuerdo a lo anterior solicitan la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Información para prescribir versión 0271-00 del 21 de agosto de 2008.
- Ajuste de las contraindicaciones, precauciones y advertencias para estar acorde con el Acta No. 35 de 2007, numeral 2.8.2
- Mantener la condición de venta libre para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 40 de 2013, numerales 3.3.3. y 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda mantener la condición de venta: Sin fórmula médica, para el producto de la referencia, únicamente con las siguientes Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

**Contraindicaciones:** Bisoltussin<sup>®</sup> no se debe utilizar:

- No administrar a niños menores de 12 años
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de dextrometorfano o a otros componentes de la formulación.
- Asma bronquial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Neumonía.
- Insuficiencia respiratoria.
- Depresión respiratoria.
- Lactancia.
- En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto.

**Precauciones:** El dextrometorfano tiene un potencial adictivo. Con el uso prolongado se puede desarrollar tolerancia y dependencia física y mental. En pacientes con una tendencia hacia el abuso o dependencia, sólo debe administrarse Bisoltussin<sup>®</sup> por períodos cortos y bajo estricta supervisión médica.

Bisoltussin<sup>®</sup> debe utilizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o que están recibiendo inhibidores de la MAO (antidepresivo) y sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

La tos crónica puede ser un síntoma precoz de asma y por lo tanto Bisoltussin<sup>®</sup> no está indicado para la supresión de la tos crónica, especialmente en niños.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Bisoltussin® no debe usarse en niños menores de 12 años de edad, ya que las formulaciones disponibles no son adecuadas y no existen recomendaciones bien soportadas para este grupo de edad.**

**Advertencias: Bisoltussin® jarabe contiene 51,6 g de maltitol por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con la enfermedad hereditaria rara de la intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Puede tener un efecto laxante leve.**

**Bisoltussin® jarabe contiene el excipiente metil parahidroxibenzoato, el cual puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 0271-00 del 21 de agosto de 2008 para el producto de la referencia.**

### **3.3.16. VAXIGRIP MULTIDOSIS**

Expediente : 19952048  
Radicado : 2012127130/2013091597  
Fecha : 2012/10/25  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada mL contiene:

A/CALIFORNIA/7/2009 (H1N1)PDM09 - CEPA DERIVADA UTILIZADA NYMC X-179A. 30 µg de hemaglutinina.

A/VICTORIA/361/2011 (H3N2) - CEPA DERIVADA UTILIZADA IVR-165. 30 µg de hemaglutinina.

B/WISCONSIN/1/2010 - CEPA ANÁLOGA UTILIZADA NYMC BX-39 DERIVADA DE B/HUBEI WUJIAGANG/158/2009. 30 µg de hemaglutinina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Prevención de la influenza en particular en los sujetos que presentan un alto riesgo de complicaciones asociadas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas, a los huevos, a cualquiera de los excipientes, a las proteínas del pollo, a la neomicina, al formaldehído y al octoxinol 9, la vacunación deberá posponerse en caso de enfermedad febril o de infección aguda.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la respuesta al auto No. 2013004768, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del inserto para el producto de la referencia, en el sentido de especificar que:

- En radicado No. 2012127144 inserto versión 08/2012: este radicado no corresponde a este producto, corresponde a vaxigrip pediátrico.
- En radicado No. 2012142239 versión inserto 11/2012: Este es el inserto actualizado del producto, el cual corresponde al mismo inserto aprobado en el Acta No. 68 (versión Sep/2012) pero con una versión posterior donde no se hace ningún cambio de fondo. Lo único que se realiza es un cambio de forma y número de versión.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 11/2012 para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que el mismo corresponde a una actualización del inserto que se recomendó aprobar mediante Acta No. 68 de 2012, numeral 3.3.34.

### 3.3.17. NEXAVAR®

Expediente : 19971195  
Radicado : 2013105259  
Fecha : 17/09/2013  
Interesado : Bayer Pharma A.G.

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene 200 mg de tosilato de sorafenib micronizado.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado.

Contraindicaciones: Contraindicado para los pacientes con hipersensibilidad severa a sorafenib o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia, mujeres en edad fértil. Toxicidad dermatológica, hipertensión hemorrágica, warfarina. Complicaciones en la curación de heridas. Isquemia y/o infarto al miocardio.

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:

- Ampliación de indicaciones.
- Aprobación de la Información Prescribir basado CCDS 21 del 12 de junio de 2013
- Aprobación del Texto para Inserto CPI 21, basado CCDS 21 del 12 de junio de 2013

Nuevas indicaciones:

- a) Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.
- b) Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado.
- c) Tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo.

**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:

- Ampliación de indicaciones.
- Aprobación de la Información Prescribir basado CCDS 21 del 12 de junio de 2013
- Aprobación del Texto para Inserto CPI 21, basado CCDS 21 del 12 de junio de 2013

Nuevas indicaciones:

- a) Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

b) Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado.

c) Tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo.

**3.3.18. CELSENTRI® 150 mg  
CELSENTRI® 300 mg**

Radicado : 2013094954  
Expediente : 19989116/19989118  
Fecha : 23/08/2013  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de maraviroc.  
Cada tableta recubierta contiene 300 mg de maraviroc.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicación: Maraviroc, en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, está indicado en pacientes adultos infectados solo con HIV-1 trópico para CCR5.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa 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 los productos de la referencia:

- 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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Nueva dosificación:

#### 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:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes.

Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

#### Adultos:

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos co-administrados.

Tabla 1 . Régimen de dosificación recomendado

Medicamentos Concomitantes	Dosis
----------------------------	-------

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delavirdina, reforzado con elvitegravir</li> <li>• ketoconazol, itraconazol, claritromicina</li> <li>• otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina)</li> <li>• inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir)</li> </ul>	150mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamacepina, fenobarbital, y fenitoína efavirenz</li> <li>• etravirina</li> </ul>	600mg dos veces al día
Otros productos medicinales concomitantes, incluyendo : <ul style="list-style-type: none"> <li>• todos los NRTIs</li> <li>• enfuvirtida</li> <li>• nevirapina</li> </ul>	300mg dos veces al día

**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.

**Insuficiencia renal:**

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con Elvitegravir
- Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacocinética). Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. A continuación se proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 . Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes con insuficiencia renal

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes del CYP3A o si se co-administra con tipranavir /ritonavir	No se requiere un ajuste del intervalo de dosificación (maraviroc 300mg cada 12 horas)
Si se co-administra con fosamprenavir/ritonavir	maraviroc 150mg cada 12 horas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si se co-administra con inhibidores potentes del CYP3A, ej. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, <i>boceprevir</i> , <i>telaprevir</i>	maraviroc 150mg cada 24 horas
--	-------------------------------

\*incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

#### Insuficiencia hepática:

La información limitada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la  $C_{max}$  del Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática

#### Nuevas indicaciones:

Celsentri en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5.

Esta indicación está basada en la información de seguridad y eficacia de dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo y un estudio doble ciego, comparativo en pacientes sin tratamiento previo.

#### 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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Seguridad cardiovascular:

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día].

Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron Celsentri presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

### Hipotensión Postural:

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo.

Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### Insuficiencia Renal:

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad del Celsentri en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Maraviroc (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

### Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y 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 mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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.

Nueva interacción:

El maraviroc es un sustrato de la CYP3A4 del citocromo P450. La co-administración de celsentri con medicamentos que induzcan a la CYP3A puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La co-administración de celsentri con medicamentos que inhiban a la CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de celsentri Maraviroc cuando maraviroc se co-administre con inhibidores y/o inductores de la CYP3A. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante.

Estudios en microsomas hepáticos humanos y sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que el maraviroc no inhibe a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6 $\beta$ -hidroxicortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri Maraviroc de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el Celsentri se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, la co-administración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la co-administración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC<sub>50</sub> es 183  $\mu$ M). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinético de la digoxina in vivo, sugiriendo que Celsentri no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación con otros medicamentos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Producto medicinal por área terapéutica (dosis de maraviroc utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco Cociente de media geométrica [(90% Intervalo de Confianza (CI)) si no se especifica lo contrario	Recomendaciones acerca de la co-administración
<b>Inhibidores de Integrasas</b>		
Elvitegravir ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co-administre reforzado con elvitegravir
Raltegravir 400mg BID (maraviroc 300mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0.86 (0.80, 0.92) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0.79 (0.67, 0.94) Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0.63 (0.44, 0.90) Raltegravir C <sub>max</sub> : ↔ 0.67 (0.41, 1.08) Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0.72 (0.58, 0.90)	Maraviroc 300 mg dos veces al día  Ninguna interacción clínicamente significativa observada.
<b>Inhibidores de la Proteasa HCV</b>		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con boceprevir

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.	Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co-administra con telaprevir
Antiarrítmicos		
Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)	Digoxina. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1.00 Digoxina. C <sub>max</sub> : ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.	Maraviroc 300 mg dos veces al día <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.

### 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.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Reacciones Adversas Información de estudios clínicos

...

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

## Información post comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

...

La determinación del tropismo para el enrolamiento a los estudios MOTIVATE se llevó a cabo mediante una prueba de tropismo fenotípico (Trofile). Esta fue reemplazada con una prueba de tropismo fenotípico más sensible (Trofile-ES), y se realizó un re-análisis retrospectivo de eficacia con esta prueba sólo en sujetos con virus R5 trópico. Los resultados de este análisis retrospectivo se presentan en la Tabla 11.

...

En la Tabla 14 se muestra el análisis de eficacia por subgrupo de Maraviroc 300 mg dos veces al día versus efavirenz 600 mg una vez al día, en la búsqueda pre-especificada de RNA de HIV-1 en plasma y el conteo de células CD4 basales. Respuesta virológica a Maraviroc 300 mg dos veces al día fue numéricamente similar a efavirenz excepto en sujetos con alta detección de RNA de HIV-1 en plasma o conteo de células CD4 basal menor a 50 células/uL. El mantenimiento del efecto sobre la carga viral <50 copias/mL se demostró con datos más allá de la semana 240 en sujetos de ambas cohortes.

Tabla 14 Proporción de pacientes que lograron <50 copias/mL a la semana 48 por subgrupo (MERIT)

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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.**

**Nueva dosificación:**

#### **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:

- **Para el uso apropiado de Celsentri® se requiere de una prueba de tropismo (referirse a Advertencias y Precauciones).**
- **No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes.**

**Celsentri® puede tomarse con o sin alimentos.**

#### **Adultos:**

La dosis recomendada de Celsentri® es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos co-administrados.

**Tabla 2. Régimen de dosificación recomendado**

<b>Medicamentos</b>	<b>Dosis</b>
---------------------	--------------

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<p><b>Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delavirdina, reforzado con elvitegravir</li> <li>• ketoconazol, itraconazol, claritromicina</li> <li>• otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina)</li> <li>• inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir)</li> </ul>	<p><b>150mg dos veces al día</b></p>
<p><b>Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamacepina, fenobarbital, y fenitoína</li> <li>• efavirenz</li> </ul>	<p><b>600mg dos veces al día</b></p>
<p><b>Otros productos medicinales concomitantes, incluyendo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• todos los NRTIs</li> <li>• enfuvirtida</li> <li>• nevirapina</li> </ul>	<p><b>300mg dos veces al día</b></p>

**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.

**Insuficiencia renal:**

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con Elvitegravir
- Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

**Celsentri®** deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

**Celsentri®** debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A (referirse a Advertencias y Precauciones, Interacciones y Farmacocinética). Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2. Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes con insuficiencia renal

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes del CYP3A o si se co-administra con tipranavir /ritonavir	No se requiere un ajuste del intervalo de dosificación (maraviroc 300mg cada 12 horas)
Si se co-administra con fosamprenavir/ritonavir	maraviroc 150mg cada 12 horas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Si se co-administra con inhibidores potentes del CYP3A, ej. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	maraviroc 150mg cada 24 horas
---	-------------------------------

\*incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

#### Insuficiencia hepática:

La información limitada en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la  $C_{max}$  del Celsentri<sup>®</sup>, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática

#### Nuevas indicaciones:

Celsentri<sup>®</sup> en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con VIH-1 con tropismo CCR5.

Esta indicación está basada en la información de seguridad y eficacia de dos estudios clínicos doble ciego controlados con placebo en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo y un estudio doble ciego, comparativo en pacientes sin tratamiento previo.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Seguridad hepática:

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri<sup>®</sup> 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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

y síntomas sistémicos (DRESS). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

#### **Seguridad cardiovascular:**

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día].

Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri<sup>®</sup> y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron Celsentri<sup>®</sup> presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri<sup>®</sup> y efavirenz, respectivamente).

#### **Hipotensión Postural:**

Cuando se administró Celsentri<sup>®</sup> en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo.

Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri<sup>®</sup> a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

#### **Insuficiencia Renal:**

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad del Celsentri® en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Maraviroc (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri® fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

#### **Síndrome de Reconstitución Inmune:**

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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 jiroveci* (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 mas 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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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.

#### Nueva interacción:

El maraviroc es un sustrato de la CYP3A4 del citocromo P450. La co-administración de celsentri con medicamentos que induzcan a la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos.

La co-administración de celsentri con medicamentos que inhiban a la CYP3A4 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda un ajuste de la dosis de celsentri Maraviroc cuando maraviroc se co-administre con inhibidores y/o inductores de la CYP3A4. A continuación se proporcionan mayores detalles de medicamentos administrados en forma concomitante.

Estudios en microsomas hepáticos humanos y sistemas enzimáticos recombinantes han demostrado que el maraviroc no inhibe a las enzimas P450 principales a concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tiene un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética del midazolam, los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel, o la proporción urinaria 6β-hidroxycortisol/cortisol, sugiriendo que no hay inhibición o inducción de la CYP3A4 in vivo. A pesar de la ausencia de inhibición de la CYP2D6 in vitro, el maraviroc causó incremento en la proporción metabólica de debrisoquina a 600 mg una vez al día a pesar de que no ocurrió a 300 mg dos veces al día. Por lo tanto, no puede excluirse una inhibición potencial de la CYP2D6 a una mayor exposición a maraviroc. Con base en la información in vitro y clínica, el potencial de Celsentri

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Maraviroc de afectar la farmacocinética de los medicamentos co-administrados es baja.

La depuración renal es responsable de aproximadamente 23% de la eliminación total de maraviroc cuando el Celsentri® se administra sin inhibidores de la CYP3A. Dado que se involucran procesos tanto activos como pasivos, existe el potencial de una competencia por la eliminación con otros principios activos eliminados por vía renal. Sin embargo, la co-administración de maraviroc con tenofovir (sustrato para eliminación renal) y con Cotrimoxazol (contiene trimetoprima, un inhibidor del transporte catiónico renal), no mostró efecto sobre la farmacocinética del maraviroc. Además, la co-administración de maraviroc con lamivudina/zidovudina no mostró efectos del maraviroc sobre la farmacocinética de la lamivudina (eliminada principalmente por vía renal) o de la zidovudina (metabolismo no-P450 y eliminación renal).

El maraviroc inhibe a la glicoproteína P in vitro (el IC<sub>50</sub> es 183 µM). Sin embargo, el Maraviroc no afecta significativamente la farmacocinético de la digoxina in vivo, sugiriendo que Celsentri® no inhibe ni induce la actividad de la glicoproteína-P.

Tabla 3 Interacciones y recomendaciones de dosificación con otros medicamentos

Producto medicinal por área terapéutica (dosis de maraviroc utilizada en el estudio)	Efectos en los niveles del fármaco Cociente de media geométrica [(90% Intervalo de Confianza (CI)] si no se especifica lo contrario	Recomendaciones acerca de la co-administración
Inhibidores de Integrasas		

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<p><b>Elvitegravir ritonavir 150/100mg QD (Maraviroc 150 mg BID)</b></p>	<p><b>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C<sub>12</sub>: ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC<sub>24</sub>: ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C<sub>max</sub>: ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C<sub>24</sub>: ↔ 1.09 (0.95-1.26)</b></p>	<p><b>Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co- administre reforzado con elvitegravir</b></p>
<p><b>Raltegravir 400mg BID (maraviroc 300mg BID)</b></p>	<p><b>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↓ 0.86 (0.80, 0.92) Maraviroc C<sub>max</sub>: ↓ 0.79 (0.67, 0.94) Raltegravir AUC<sub>12</sub>: ↓ 0.63 (0.44, 0.90) Raltegravir C<sub>max</sub>: ↔ 0.67 (0.41, 1.08) Raltegravir C<sub>12</sub>: ↓ 0.72 (0.58, 0.90)</b></p>	<p><b>Maraviroc 300 mg dos veces al día</b></p> <p><b>Ninguna interacción clínicamente significativa observada.</b></p>
<p><b>Inhibidores de la Proteasa HCV</b></p>		
<p><b>Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)</b></p>	<p><b>Maraviroc AUC<sub>12</sub> ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maraviroc C<sub>12</sub>: ↑ 2.78 (2.40-3.23) Las concentraciones de Boceprevir fueron consistentes con los datos históricos.</b></p>	<p><b>Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co- administra con boceprevir</b></p>

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

<p>Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)</p>	<p>Maraviroc AUC<sub>12</sub> ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maraviroc C<sub>12</sub>: ↑ 10.17 (8.73-11.85) Las concentraciones de Telaprevir fueron consistentes con los datos históricos.</p>	<p>Maraviroc 150 mg dos veces al día cuando se co- administra con telaprevir</p>
<p><b>Antiarrítmicos</b></p>		
<p>Digoxina 0.25 mg una dosis (Maraviroc 300 mg BID)</p>	<p>Digoxina. AUC<sub>t</sub>: ↔ 1.00 Digoxina. C<sub>max</sub>: ↔ 1.04 Concentraciones de Maraviroc no medidas, no se esperaba interacción.</p>	<p>Maraviroc 300 mg dos veces al día<sup>1</sup></p>

<sup>1</sup> Si se co-administra con un inhibidor y/o inductor potente de la CYP3A, dosificar maraviroc conforme a la Tabla 1.

## 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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

potencial de transmisión del VIH y cualquier posible efecto indeseable en los lactantes.

## Reacciones Adversas

### Información de estudios clínicos

...

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

### Información post comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

...

La determinación del tropismo para el enrolamiento a los estudios Motivate se llevó a cabo mediante una prueba de tropismo fenotípico (Trofile). Esta fue reemplazada con una prueba de tropismo fenotípico más sensible (Trofile-ES), y se realizó un re-análisis retrospectivo de eficacia con esta prueba sólo en sujetos con virus R5 trópico. Los resultados de este análisis retrospectivo se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11 Re-Análisis a la semana 48 con la Prueba de Tropismo Trofile-ES (MOTIVATE)**

Semana 48	Re-análisis Trofile-ES		
	CELSENTRI BID + OBT (n=328)	OBT solo (n=178)	Diferencia (CI)
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 400 copias/mL	60.1%	21.9%	38.0 (30.1, 45.9) <sup>1</sup>
Porcentaje de pacientes con RNA de HIV-1 < 50 copias/mL	48.2%	16.3%	31.0 (22.6, 39.5) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diferencia de Tratamiento y 95% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

<sup>2</sup> Diferencia de Tratamiento y 97.5% de Intervalo de Confianza ajustado para la randomización

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

...

En la Tabla 14 se muestra el análisis de eficacia por subgrupo de Maraviroc 300 mg dos veces al día versus efavirenz 600 mg una vez al día, en la búsqueda pre-especificada de RNA de HIV-1 en plasma y el conteo de células CD4 basales. Respuesta virológica a Maraviroc 300 mg dos veces al día fue numéricamente similar a efavirenz excepto en sujetos con alta detección de RNA de HIV-1 en plasma o conteo de células CD4 basal menor a 50 células/uL. El mantenimiento del efecto sobre la carga viral <50 copias/mL se demostró con datos más allá de la semana 240 en sujetos de ambas cohortes.

**Tabla 14 Proporción de pacientes que lograron <50 copias/mL a la semana 48 por subgrupo (MERIT)**

*Tabla 14 Proporción de pacientes que lograron <50 copias/mL a la semana 48 por subgrupo (MERIT)*

Subgrupos	RNA de HIV-1 <50 copias/ml	
	CELSENTRI BID (n=360)	Efavirenz (n=361)
Detección de RNA de HIV-1 (copias /mL):		
<100,000	69.6%	71.6%
≥100,000	59.6%	66.0%
CD4+ basales (células/uL):		
<50	23.1%	55.6%
50-100	70.6%	57.1%
101-200	66.3%	65.5%
201-350	66.5%	71.7%
351-500	65.3%	72.3%
> 500	72.7%	68.2%

### 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### 3.4.1. FLUAD®

Expediente : 19947475  
 Radicado : 2013103728  
 Fecha : 12/09/2013  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada de 0,5 mL contiene:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Cepa equivalente a hemaglutinina virale 15 µg para c/u de las siguientes cepas:

A/CALIFORNIA/7/2009 (H1N1) PDM09 (cepa análoga: A/CALIFORNIA/7/2009, NYMC X-181),

A/VICTORIA/361/2011 (H3N2) (CEPA ANÁLOGA: A/VICTORIA/361/2011, IVR-165) y B/WISCONSIN/1/2010 45,00000 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la influenza en las personas ancianas (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).

Grupo etario: Persona ancianas (65 años de edad y mayores).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes, a los huevos, a las proteínas de pollo, al sulfato de neomicina y kanamicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB). Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda

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

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto fecha septiembre de 2013.
- Aprobación de información susinta fecha septiembre de 2013.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

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

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

Fluad no debe ser administrada por vía intravascular o subcutánea, bajo ninguna circunstancia.

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

Una respuesta de protección puede no ser obtenida en todos los vacunados

**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:

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto fecha septiembre de 2013.
- Aprobación de información sucinta fecha septiembre de 2013.

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.**

**La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

**Nuevas Advertencias especiales y precauciones para el uso: Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.**

**Fluad no debe ser administrada por vía intravascular o subcutánea, bajo ninguna circunstancia.**

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

**Una respuesta de protección puede no ser obtenida en todos los vacunados**

### **3.4.2. ASPIRINA® FORTE TABLETAS**

Expediente : 19933549  
Radicado : 2013107061  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta contiene 650 mg de ácido acetil salicílico + 65 mg cafeína anhidra.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico, reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas, embarazo, lactancia, niños menores de 15 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión actual septiembre de 2012.

**Nuevas Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico, reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas, embarazo, lactancia, niños menores de 15 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

**Nuevas Advertencias:**

Insuficiencia renal grave, (depuración de creatinina menor a 30 ml/min), se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Evítese tomar simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Este producto produce resultados positivos en pruebas de dopaje. No consuma este producto si está tomando uno de los siguientes medicamentos: Anticoagulantes, sulfonilureas, aines, digoxina, barbitúricos, antihipertensivos y uricosúricos si haber consultado a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños

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

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión actual septiembre de 2012.

**Nuevas Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico, reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas, embarazo, lactancia, niños menores de 15 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

**Nuevas Advertencias:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Insuficiencia renal grave, (depuración de creatinina menor a 30 ml/min), se recomienda que se debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Evítense tomar simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Este producto produce resultados positivos en pruebas de dopaje. No consuma este producto si está tomando uno de los siguientes medicamentos: Anticoagulantes, sulfonilureas, aines, digoxina, barbitúricos, antihipertensivos y uricosúricos si haber consultado a su médico. Manténgase fuera del alcance de los niños**

**3.4.3. VALCOTE<sup>®</sup> ER 500 mg  
VALCOTE<sup>®</sup> ER 250 mg  
VALCOTE<sup>®</sup> 500 mg  
VALCOTE<sup>®</sup> 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTERICA  
VALCOTE "I.V." ACIDO VALPROICO 500 mg/5 mL  
VALCOTE<sup>®</sup> 125 mg GRÁNULOS RECUBIERTOS EN  
CÁPSULAS  
DEPAKENE<sup>®</sup> CÁPSULAS  
DEPAKENE<sup>®</sup> JARABE**

Expediente : 19919300/19944041/104739/93689/224609/41190/40407/40284  
Radicado : 2013093563  
Fecha : 21/08/2013  
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S A

Composición:

-Cada tableta de liberación prolongada contiene 538,1 mg de divalproato sódico equivalente a 500 mg de ácido valproico

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 269,1 mg de divalproato sódico equivalente a 250 mg de ácido valproico.

- Cada tableta contiene 538,1 mg de divalproato sódico equivalente a 500 mg de ácido valproico

- Cada tableta contiene 296,06 mg de divalproato sódico equivalente a 250 mg de ácido valproico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Cada vial de 5 mL contiene valproato de sodio equivalente a 500 mg de ácido valproico
  - Cada cápsula contiene divalproato sódico 134,5 mg equivalente a 125 mg de ácido valproico
  - Cada cápsula contiene 250 mg de ácido valproico
  - Cada 100 mL contiene 5 g de ácido valproico
- Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada, Tableta, Solución inyectable, Cápsula dura, Jarabe

#### Indicaciones:

- Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.
- Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

#### Contraindicaciones:

- El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como alpers o alpers-huttenlocher
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la úrea.

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

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de información para prescribir versión CCDS0135 / 22JUL2013

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

#### Nuevas Contraindicaciones:

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.
- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).
- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

##### - Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

- Pancreatitis:

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

- Trastornos del ciclo de la urea:

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

- Comportamiento y pensamientos suicidas:

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

- Interacción con antibióticos Carbapenem:

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

- Somnolencia en los ancianos:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

- Trombocitopenia:

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

- Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas, solamente que el riesgo haya sido extensamente discutido con la paciente y sopesado versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esté asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo:

Dado que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando el uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

Las mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no supongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

- Hiperamonemia:

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al uso concomitante de Topiramato  
La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia:  
Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a  $<35^{\circ}\text{C}$  ( $95^{\circ}\text{F}$ ), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

#### Atrofia Cerebral:

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones generales:

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito cetona, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

### Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

### Información para los pacientes

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

- Uso pediátrico:

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simple y compleja ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad

- Uso geriátrico:

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia. Excesiva.

**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:

- **Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de información para prescribir versión CCDS0135 / 22JUL2013**

**Nuevas Contraindicaciones:**

- **El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico/ valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.**
- **El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).

- El divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- El divalproato sódico/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- Divalproato de sodio/ valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas
- El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones:

##### - Hepatotoxicidad:

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Debe tenerse precaución al administrar productos de divalproato sódico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial  $\gamma$  (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa  $\gamma$  mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

- **Pancreatitis:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

- **Trastornos del ciclo de la urea:**

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

- **Comportamiento y pensamientos suicidas:**

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman FAE para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con FAE y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado.

- **Interacción con antibióticos Carbapenem:**

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis.

- **Somnolencia en los ancianos:**

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

- **Trombocitopenia:**

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

- **Mujeres con potencial de quedar embarazadas:**

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas, solamente que el riesgo haya sido extensamente discutido con la paciente y sopesado versus los beneficios potenciales del tratamiento.

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esté asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

**Uso en el embarazo:**

Dado que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando el uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo.

Las mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no supongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

- **Hiperamonemia:**

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato.

**Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al uso concomitante de Topiramato**

La administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia:

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

**Hipotermia**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a  $<35^{\circ}\text{C}$  ( $95^{\circ}\text{F}$ ), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

#### **Atrofia Cerebral:**

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

#### **Nuevas Advertencias y Precauciones generales:**

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban divalproato sódico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Dado que el divalproato sódico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

### Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

### Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen.

Ya que el divalproato sódico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el divalproato sódico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

### - Uso pediátrico:

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para la profilaxis de las cefaleas tipo migraña en pacientes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de las tabletas de liberación prolongada del divalproato sódico, para el tratamiento de las crisis complejas parciales, las crisis de ausencia simple y compleja ni de los múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia en pacientes pediátricos menores de diez años de edad

- **Uso geriátrico:**

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia. Excesiva.

**3.4.4. EXFORGE<sup>®</sup> HCT 5/160/12.5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
CON PELÍCULA  
EXFORGE<sup>®</sup> HCT 5/160/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
CON PELÍCULA  
EXFORGE<sup>®</sup> HCT 10/160/12.5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
CON PELÍCULA  
EXFORGE<sup>®</sup> HCT 10/160/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
CON PELÍCULAS**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## **EXFORGE® HCT 10/320/25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

Expediente : 20015778/20015779/20015775/20015776/20015777  
Radicado : 2013102457  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Novartis Pharma A.G.

### Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de amlodipino, 160 mg de valsartán, 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de amlodipino, 160 mg de valsartán, 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de amlodipino, 160 mg de valsartán, 12.5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de amlodipino, 160 mg de valsartán, 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Amlodipino, 320 mg de valsartán, 25 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Manejo de la hipertensión arterial que ha logrado controlarse con la combinación independiente de los fármacos del producto propuesto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al amlodipino, el valsartán, la hidroclorotiazida, otras sulfonamidas, ó a derivados de dihidropiridina, ó a cualquiera de los excipientes de este medicamento. Exforge® HCT está contraindicado en el embarazo. Debido a la hidroclorotiazida, Exforge Hct está contraindicado en pacientes afectados de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30ml/min.), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

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:

-Nuevas interacciones.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

-Aprobación de la declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0621-s, de 10 de Julio de 2013

-Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0621-s, de 10 de Julio de 2013

Nuevas interacciones:

Valsartán-hidroclorotiazida:

Pueden ocurrir las siguientes interacciones con ambos componentes valsartán e hidroclorotiazida de Exforge HCT:

**Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica y de la toxicidad del litio durante la administración simultánea de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad del litio con Exforge HCT. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante el uso concomitante.

**Amlodipino**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente amlodipino de Exforge HCT:

**Simvastatina:** La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó unas 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. Se debe vigilar

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

que el efecto clínico sea suficiente en los pacientes que reciben amlodipino junto con inductores del CYP3A4.

El amlodipino se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, Maalox<sup>®</sup> (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

### Valsartán

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente valsartán de Exforge HCT:

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso concomitante de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge HCT y otros agentes que afectan al SRA.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

**Antiinflamatorios no esteroides (AINE) tales como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):** La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor.

Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (rifampina, ciclosporina) o del transportador de salida (ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosamida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

#### Hidroclorotiazida

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente hidroclorotiazida de Exforge HCT:

**Otros antihipertensores:** Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], los antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARA) y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

**Miorrelajantes:** Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio:** El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio:** El efecto hiponatémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de fármacos tales como antidepresores, antiscóticos o antiepilépticos, entre otros. Se aconseja cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado.

**Antidiabéticos:** Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por las tiazidas (como efectos indeseados) favorecen el inicio de arritmias cardíacas de origen digitálico.

**AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2:** La coadministración de AINE (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Exforge HCT. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

**Alopurinol:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede acrecentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

**Amantadina:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

**Antineoplásicos (como la ciflofosfamida o el metotrexato):** El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los agentes citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de éstos.

**Anticolinérgicos:** Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos debido aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisáprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

**Resinas de intercambio iónico:** La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo la interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes o bien entre 4 y 6 horas después de la resina.

**Vitamina D:** La administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del potasio sérico.

**Ciclosporina:** El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

**Sales de calcio:** El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

**Diazóxido:** Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Metildopa:** Se han publicado casos de anemia hemolítica con el uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

**Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos:** La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

**Aminas vasotensoras:** La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. El significado clínico de este efecto es dudoso y no justifica descartar su uso.

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

- Nuevas interacciones.
- Aprobación de la declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0621-s, de 10 de Julio de 2013
- Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0621-s, de 10 de Julio de 2013

**Nuevas interacciones:**

**Valsartán-hidroclorotiazida:**

**Pueden ocurrir las siguientes interacciones con ambos componentes valsartán e hidroclorotiazida de Exforge HCT:**

**Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica y de la toxicidad del litio durante la administración simultánea de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen la depuración renal del litio, es posible que aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad del litio con Exforge HCT. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante el uso concomitante.

**Amlodipino**

**Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente amlodipino de Exforge HCT:**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Simvastatina:** La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó unas 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. Se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente en los pacientes que reciben amlodipino junto con inductores del CYP3A4.

El amlodipino se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

## Valsartán

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente valsartán de Exforge HCT:

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso concomitante de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge HCT y otros agentes que afectan al SRA.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

**Antinflamatorios no esteroides (AINE)** tales como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (rifampina, ciclosporina) o del transportador de salida (ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosamida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

### **Hidroclorotiazida**

Pueden ocurrir las interacciones farmacológicas siguientes con el componente hidroclorotiazida de Exforge HCT:

**Otros antihipertensores:** Las tiazidas potencian la actividad antihipertensora de otros antihipertensores (como la guanetidina, la metildopa, los betabloqueantes, los vasodilatadores, los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], los antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARA] y los inhibidores directos de la renina [IDR]).

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Miorrelajantes:** Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la actividad de los miorrelajantes tales como los derivados del curare.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio:** El efecto hipopotasémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración concomitante de diuréticos caluréticos, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos.

**Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio:** El efecto hionatrémico de los diuréticos puede acentuarse con la administración simultánea de fármacos tales como antidepresores, antipsicóticos o antiepilépticos, entre otros. Se aconseja cautela a la hora de administrar estos fármacos por tiempo prolongado.

**Antidiabéticos:** Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario un reajuste de la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

**Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por las tiazidas (como efectos indeseados) favorecen el inicio de arritmias cardíacas de origen digitálico.

**AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2:** La coadministración de AINE (p. ej., derivados del ácido salicílico, indometacina) puede atenuar la actividad diurética y antihipertensora del componente tiazídico de Exforge HCT. La hipovolemia concurrente puede provocar una insuficiencia renal aguda.

**Alopurinol:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede acrecentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

**Amantadina:** La coadministración de diuréticos tiazídicos (como la hidroclorotiazida) puede aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

**Antineoplásicos (como la ciflofosfamida o el metotrexato):** El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede reducir la eliminación renal de los agentes citotóxicos y potenciar los efectos mielodepresores de éstos.

**Anticolinérgicos:** Los anticolinérgicos (como la atropina o el biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos debido

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

aparentemente a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisáprida pueden disminuir la biodisponibilidad de tales diuréticos.

**Resinas de intercambio iónico:** La colestiramina o el colestipol reducen la absorción de diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida. No obstante, cabe la posibilidad de reducir al mínimo la interacción si se deja transcurrir un cierto tiempo entre la administración de la hidroclorotiazida y la resina, por ejemplo, si se administra la hidroclorotiazida al menos 4 horas antes o bien entre 4 y 6 horas después de la resina.

**Vitamina D:** La administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del potasio sérico.

**Ciclosporina:** El tratamiento simultáneo con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

**Sales de calcio:** El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede provocar hipercalcemia debido a un aumento de la reabsorción tubular de calcio.

**Diazóxido:** Los diuréticos tiazídicos pueden potenciar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

**Metildopa:** Se han publicado casos de anemia hemolítica con el uso simultáneo de hidroclorotiazida y metildopa.

**Bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos:** La administración concurrente de diuréticos tiazídicos con bebidas alcohólicas, barbitúricos u opiáceos puede potenciar la hipotensión ortostática.

**Aminas vasotensoras:** La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas vasotensoras como la noradrenalina. El significado clínico de este efecto es dudoso y no justifica descartar su uso.

**3.4.5. EXFORGE® 5/80 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA  
PELICULAR  
EXFORGE® 5/160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA  
PELICULAR  
EXFORGE® 5/320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA  
PELICULAR**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**EXFORGE® 10/160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA  
PELICULAR  
EXFORGE® 5/320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA  
PELICULAR**

Expediente : 19977790/19977789/20003839/19977792/20003839  
Radicado : 2013102471  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Novartis Pharma AG

**Composición:**

Cada tableta contiene 5 mg de amlodipino y 80 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 5 mg de amlodipino y 160 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 5 mg de amlodipino y 320 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 10 mg de amlodipino y 160 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 5 mg de amlodipino y 320 mg de valsartán

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión idiopática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Embarazo.

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

- Aprobación de las nuevas interacciones.
- Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0620-s de 10 de Julio de 2013.
- Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0620-s de 10 de Julio de 2013.

**Nuevas Interacciones:**

**Amlodipino**

Simvastatina: La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó unas 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. Se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente en los pacientes que reciben amlodipino junto con inductores del CYP3A4.

El amlodipino se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

**Valsartán:**

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso concomitante de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge y otros agentes que afectan al SRA.

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

Antinflamatorios no esteroides (AINE) tales como los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor.

Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

Litio: Durante la administración simultánea de litio con inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica y de la toxicidad del litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante el uso concomitante. Si también se administra un diurético, es posible que aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad del litio con Exforge.

Transportadores: Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (rifampina, ciclosporina) o del transportador de salida (ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosamida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

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

- **Aprobación de las nuevas interacciones.**
- **Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0620-s de 10 de Julio de 2013.**
- **Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0620-s de 10 de Julio de 2013.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

## Nuevas Interacciones:

### Amlodipino

**Simvastatina:** La administración simultánea de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en los pacientes que reciben tratamiento con amlodipino.

**Inhibidores del CYP3A4:** La administración simultánea de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipino a pacientes hipertensos de edad avanzada aumentó unas 1,6 veces la exposición sistémica al amlodipino. No obstante, los inhibidores potentes del CYP3A4 (como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipino incluso más que el diltiazem. Por consiguiente, se aconseja cautela a la hora de administrar amlodipino con inhibidores del CYP3A4.

**Inductores del CYP3A4:** No se dispone de información sobre los efectos cuantitativos de los inductores del CYP3A4 sobre el amlodipino. Se debe vigilar que el efecto clínico sea suficiente en los pacientes que reciben amlodipino junto con inductores del CYP3A4.

El amlodipino se ha administrado sin problemas de toxicidad con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafilo, Maalox (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroides, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

### Valsartán:

**Bloqueo doble del sistema renino-angiotensínico (SRA) con ARA, IECA o aliskireno:** El uso concomitante de ARA –como el valsartán– con otros agentes que actúan sobre el SRA se asocia a una mayor incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben tratamiento con Exforge y otros agentes que afectan al SRA.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Debe evitarse el uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno en pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular < 30 ml/min).

El uso simultáneo de ARA –como el valsartán– o de IECA con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes de tipo II.

**Potasio:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de elevar las cifras de potasio (heparina, etc.) exige cautela y la vigilancia asidua de la cifra de potasio.

**Antinflamatorios no esteroides (AINE)** tales como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensor. Por otra parte, en los ancianos y en los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o con función renal comprometida, la administración simultánea de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al iniciar o modificar el tratamiento con valsartán en los pacientes que reciben AINE de forma simultánea.

**Litio:** Durante la administración simultánea de litio con inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, como Exforge, se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica y de la toxicidad del litio. Por consiguiente, se recomienda vigilar atentamente la concentración de litio durante el uso concomitante. Si también se administra un diurético, es posible que aumente adicionalmente el riesgo de toxicidad del litio con Exforge.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio efectuado in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de entrada OATP1B1 y del transportador hepático de salida MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de entrada (rifampina, ciclosporina) o del transportador de salida (ritonavir) puede acrecentar la exposición sistémica al valsartán.

No se han hallado interacciones farmacológicas de importancia clínica entre el valsartán y los fármacos siguientes: cimetidina, warfarina, furosamida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**3.4.6. DIOVAN® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 80 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 160 mg TABLETAS RECUBIERTAS  
DIOVAN® 320 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19927736/20039359/20039358/19942323  
Radicado : 2013102468  
Fecha : 10/09/2013  
Interesado : Novartis Pharma AG

**Composición:**

Cada tableta contiene 40 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 80 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 160 mg de valsartán  
Cada tableta contiene 320 mg de valsartán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipertensión arterial: Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos y niños y adolescentes de entre 6 y 18 años de edad. Insuficiencia cardíaca: Tratamiento de la insuficiencia cardíaca (clases II-IV de la nyha) en pacientes adultos que están recibiendo tratamientos habituales como diuréticos, digitálicos y o bien inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bien betabloqueantes, pero no ambos; no es obligatorio que el paciente esté recibiendo todos estos tratamientos habituales. Diovan reduce la morbilidad en estos pacientes, fundamentalmente disminuyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Asimismo, en comparación con el placebo, diovan frena la evolución de la insuficiencia cardíaca, mejora la clasificación de la escala funcional de la nyha, la fracción de expulsión, y los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, así como la calidad de vida. infarto de miocardio: diovan está indicado para mejorar la supervivencia después de un infarto de miocardio en pacientes adultos con un estado clínico estable pero con signos, síntomas o hallazgos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. pacientes adultos hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular: diovan está indicado, como complemento de las modificaciones

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

del estilo de vida, para retrasar la progresión a diabetes de tipo 2 en pacientes hipertensos con tolerancia anormal a la glucosa y riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al valsartán o a cualquiera de los excipientes de diovan. Embarazo.

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

- Aprobación de interacciones.
- Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0617-s de 10 de Julio de 2013.
- Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0617-s de 10 de Julio de 2013.

Nuevas Interacciones:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con BRA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de BRA – incluido Diovan– con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA.

En pacientes con disfunción renal grave ( $FG < 30$  ml/min) debe evitarse la coadministración de BRA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de BRA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno.

Potasio: la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con Diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2): la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar su efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o aquellos con función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Litio: se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se coadministra con un diurético, Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

Transportadores: Los resultados de un estudio in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación de OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios in vitro no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

**Población pediátrica:**

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al coadministrar el valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

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

- Aprobación de interacciones.
- Aprobación de la Declaración Sucinta Versión actual: 2013-PSB/GLC-0617-s de 10 de Julio de 2013.
- Aprobación del Inserto / Prospecto Internacional Versión actual: 2013-PSB/GLC-0617-s de 10 de Julio de 2013.

#### **Nuevas Interacciones:**

**Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con BRA, IECA o aliskireno:** con respecto a una monoterapia, la coadministración de BRA – incluido Diovan– con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SRA.

En pacientes con disfunción renal grave ( $FG < 30$  ml/min) debe evitarse la coadministración de BRA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de BRA –incluido Diovan– o de IECA con el aliskireno.

**Potasio:** la coadministración de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio puede aumentar las concentraciones séricas de potasio y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, las de creatinina. Si se considera necesario administrarlos junto con Diovan, es aconsejable supervisar el potasio sérico.

**Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2):** la

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar su efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos, los pacientes hipovolémicos (incluidos los tratados con diuréticos) o aquellos con función renal comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

**Litio:** se han notificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluido Diovan. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio. Si se coadministra con un diurético, Diovan podría elevar aún más el riesgo de toxicidad por litio.

**Transportadores:** Los resultados de un estudio in vitro con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación de OATP1B1 y del transportador hepático de expulsión de MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica al valsartán.

No se han observado interacciones farmacológicas de trascendencia clínica. Los compuestos que se han estudiado en los ensayos clínicos comprenden la cimetidina, la warfarina, la furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipino y la glibenclamida.

Dado que el valsartán no se metaboliza en una proporción significativa, no se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia clínica en forma de inducciones o inhibiciones metabólicas del sistema del citocromo P450. Aunque el valsartán se une considerablemente a las proteínas plasmáticas, los estudios in vitro no han revelado ninguna interacción a este nivel con una serie de moléculas que también muestran un alto grado de unión a las proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

#### **Población pediátrica:**

En niños y adolescentes hipertensos, en quienes son frecuentes las anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución al

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

coadministrar el valsartán con otras sustancias que inhiben el sistema de renina-angiotensina-aldosterona ya que pueden ocurrir elevaciones del potasio sérico. En estos pacientes debe vigilarse estrictamente la función renal y el potasio sérico.

### 3.4.7. MEDROL<sup>®</sup> 4 mg TABLETAS

Expediente : 34501  
Radicado : 2013100833  
Fecha : 06/09/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de metilprednisolona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

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

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión 7.0 de julio 24 de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Úlcera péptica, osteoporosis severa,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

**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:

- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir versión 7.0 de julio 24 de 2013.

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Infecciones fúngicas sistémicas. Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones: Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.**

**3.4.8. SOLU-MEDROL® DE 40 mg SOLUCIÓN**

Expediente : 53896  
Radicado : 2013102631  
Fecha : 11/09/2013  
Interesado : Pfizer S A S

Composición: Metilprednisolona 40 mg/ mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para inyección

Indicaciones: Terapia corticoide.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas, úlcera gástrica, osteoporosis, pacientes psicóticos en estado de agitación, pacientes diabéticos, tuberculosis localizada, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, deficiencia crónica renal y uremia.

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

- Aprobación de contraindicaciones.
- Modificación de formulación.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

- Nueva formulación:

**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:

- Aprobación de contraindicaciones.
- Modificación de formulación.

Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Administración intratecal.** La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

Asimismo la Sala recomienda aprobar la Nueva formulación radicada bajo número 2013102631, para el producto de la referencia.

**3.4.9. DEPO-MEDROL® 40 mg/mL SUSPENSIÓN INYECTABLE  
DEPO-MEDROL® 40 mg/mL SUSPENSIÓN INYECTABLE X  
5mL**

Expediente : 19927243/ 19967591  
Radicado : 2013098855  
Fecha : 02/09/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada 1 mL de de suspensión inyectable contiene 40 mg de metilprednisolona acetato.

Cada 1 mL de contiene 40 mg de metilprednisolona acetato USP-AC estéril micronizado.

Forma farmacéutica: Suspensión 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, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 5.0 de Julio 24 de 2013

**Nuevas Contraindicaciones:**

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. Utilización por vía intratecal, epidural o intravenosa. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

**Nuevas Advertencias y Precauciones:** Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 5.0 de Julio 24 de 2013

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. Utilización por vía intratecal, epidural o intravenosa. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones:** Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.4.10. SOLU- MEDROL® 500 mg

Expediente : 29822  
Radicado : 2013102629  
Fecha : 11/09/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 728.67 mg de metilprednisolona hemisuccinato sódico equivalente a 500 mg de metilprednisolona

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de formulación.
- Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

diabetes mellitus, hipertensión arterial tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

- Nueva formulación:

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

- **Modificación de formulación.**
- **Modificación de contraindicaciones**

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.**

**Asimismo la Sala recomienda aprobar la Nueva formulación radicada bajo número 2013102629, para el producto de la referencia.**

### **3.4.11. ADVIL® TABLETAS RECUBIERTAS.**

Expediente : 19908266  
Radicado : 2013095752  
Fecha : 26/08/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Analgésico no narcótico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, broncoespasmo, desordenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir Resumen de las características del producto (SPC), Advil<sup>®</sup> Tabletas Recubiertas Versión: 1.0, Julio 26 de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Interacciones: Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No usar durante el tercer trimestre del embarazo.

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

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

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de la información para prescribir Resumen de las características del producto (SPC), Advil® Tablet Recubiertas Versión: 1.0, Julio 26 de 2013**

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Reacciones alérgicas al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetyl salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal,**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

**Nuevas Precauciones y Advertencias:** Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Interacciones:** Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

**Embarazo y lactancia:** Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No usar durante el tercer trimestre del embarazo.

**Sobredosis:** En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**consultar para asistencia médica inmediata.**

### **3.4.12. ADVIL MAX**

Expediente : 19944048  
Radicado : 2013095158  
Fecha : 23/08/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 400 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Cada cápsula

Indicaciones: Analgésico antipirético

Contraindicaciones: Reacciones alérgicas al ibuprofen, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o aines, pacientes con asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, desórdenes de la coagulación o que reciban anticoagulantes cumarínicos; enfermedad cardiovascular, falla renal, historia previa o actual de úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica insuficiencia hepática severa. No administrar durante el embarazo.

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de la información para prescribir Resumen de las características del producto (SPC), Advil<sup>®</sup> Max Versión: 1.0, Agosto 02 de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Reacciones alérgica al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Nuevas Advertencias y Precauciones: Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Interacciones: Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

Embarazo y lactancia: Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No usar durante el tercer trimestre del embarazo.

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

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- **Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Aprobación de la información para prescribir Resumen de las características del producto (SPC), Advil® Max Versión: 1.0, Agosto 02 de 2013**

#### **Nuevas Contraindicaciones:**

**Reacciones alérgica al ibuprofeno, a cualquier otro componente del producto, al ácido acetil salicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, historia previa o actual de úlcera péptica ó duodenal, sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica, insuficiencia hepática severa. No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones: Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.**

**Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.**

**Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.**

**Adminístrese con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.**

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Interacciones:** Sí está consumiendo otro AINE, anticoagulantes o cualquier otro medicamento, consulte a su médico antes de usar. Si está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (ACV), preguntar al médico antes de usar este medicamento, debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

**Embarazo y lactancia:** Como con cualquier medicamento, se recomienda consultar al médico antes de usar si está embarazada o lactando. No usar durante el tercer trimestre del embarazo.

**Sobredosis:** En caso de sobredosis accidental, discontinuar el uso y consultar para asistencia médica inmediata.

- 3.4.13. STALEVO® COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR 50 mg, 12.5 mg Y 200 mg**  
**STALEVO® 100/25/200 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**  
**STALEVO® 150/37.5/200 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR**  
**STALEVO® COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR 200/50/200 mg**  
**STALEVO® 125/31.25/200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA**  
**STALEVO® 75 / 18.75 / 200 mg**

Expediente : 19951169/19951170/19951171/19995528/20010032/20010033  
Radicado : 2013093193  
Fecha : 20/08/2013  
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición:

Entacapona/Levodopa/Carbidopa Monohidratada (50/12.5/200 mg, 100/25/200 mg, 150/37.5/200 mg, 200/50/200 mg, 125/31.25/200 mg , 75 / 18.75 / 200 mg)

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Como alternativo para el manejo de la enfermedad de parkinson en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con levodopa

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

más carbidopa o controlados con levodopa, carbidopa y entacapona a la concentración disponible en stalevo.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Deterioro hepático grave. Glaucoma de ángulo estrecho. Feocromocitoma. Uso concomitante de stalevo e inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos (MAO-a y MAO-b). Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rabiomólisis no traumática. No se recomienda para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves, asma bronquial, enfermedades renales, hepáticas o endocrinas o antecedentes de úlcera péptica o de convulsiones. En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que presenten arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales se vigilará la función cardíaca. Debe administrarse con precaución en pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.

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

- Aprobación de advertencias y precauciones.
- Reacciones adversas.

**Nuevas Advertencias y Precauciones:**

Se debe vigilar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos –p. ej., ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones– durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como Stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

**Nuevas Reacciones Adversas:**

del control de los impulsos: pueden manifestarse síntomas de ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones en los pacientes durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contienen levodopa, como Stalevo.

**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:

- Aprobación de advertencias y precauciones.
- Reacciones adversas.

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

Se debe vigilar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Es necesario advertir a los pacientes y a los cuidadores de los mismos que pueden manifestarse síntomas conductuales de un trastorno del control de los impulsos –p. ej., ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones– durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contengan levodopa, como Stalevo. Si se manifiestan tales síntomas, se recomienda reconsiderar el tratamiento.

#### **Nuevas Reacciones Adversas:**

del control de los impulsos: pueden manifestarse síntomas de ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, adicción a las compras (oniomanía) o al despilfarro de dinero y alimentación compulsiva y por atracones en los pacientes durante los tratamientos con agonistas de la dopamina u otros dopaminérgicos que contienen levodopa, como Stalevo.

**3.4.14. FENYLDOL® 100 µg/h  
FENYLDOL® 75 µg/h  
FENYLDOL® 50 µg/h  
FENYLDOL® 25 µg/h**

Expediente : 20048040

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013095308  
Fecha : 2013/08/26  
Interesado : Amarin Technologies

Composición:

100 µg/h; 75 µg/h; 50 µg/h; 25 µg/h de fentanilo

Forma farmacéutica: Parche transdermico

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

Contraindicaciones Solicitadas: Fenyldol parches está contraindicado en caso de: Pacientes con depresión respiratoria. Íleo paralítico. Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos del parche. Dolor agudo post-operatorio. Dolor leve o intermitente que responda a terapia no opiácea. Pacientes que han recibido las dos semanas anteriores inhibidores de la MAO.

Precauciones y Advertencias Solicitadas: Los profesionales de atención de la salud que prescriben el parche de fentanilo, y los pacientes que lo utilizan, deben ser conscientes de los signos de sobredosis de fentanilo: dificultad para respirar o respiración lenta o superficial, pulso cardíaco lento, somnolencia severa, piel fría y húmeda, dificultad para caminar o hablar; o sensación de desmayo, mareos, o confusión. Si estos signos ocurren, los pacientes deben recibir atención médica de inmediato. Los pacientes tratados con el parche de fentanilo deben informar a su médico, farmacéutico y otros profesionales de la salud sobre todos los medicamentos que toman.

Algunos medicamentos pueden interactuar con el fentanilo, causando peligrosamente altos niveles de fentanilo en la sangre y problemas respiratorios potencialmente mortales. Como ocurre con los opiáceos más potentes, algunos enfermos pueden experimentar una depresión respiratoria significativa con Fenyldol Parches; por lo cual se debe estar atento ante la posible aparición de este cuadro. La depresión respiratoria puede persistir después de retirar el parche Fenyldol Parches debido a la caída progresiva de los niveles de fentanilo en sangre. La incidencia de depresión respiratoria aumenta con la dosis de Fenyldol Parches. En pacientes que están recibiendo opiáceos, la dosis de inicio de Fenyldol Parches debería ser 25 µg/h. Las dosis de 50 µg/h,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

75 µg/h y 100 µg/h deberían ser sólo usadas en pacientes que están bajo terapia con opiáceos, y por lo tanto tienen tolerancia a los efectos de estos agentes. Enfermedad pulmonar crónica.

Fenylidol Parches puede provocar reacciones adversas más graves en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de otra naturaleza. Los opiáceos pueden provocar hipoventilación y aumentar la resistencia de las vías aéreas. Abuso. Tras la administración repetida de opiáceos puede aparecer tolerancia a los efectos de estas drogas y dependencia física y psicológica. Aumento de la presión intracraneana. Fenylidol Parches se debe administrar con cautela a los pacientes más vulnerables a los efectos de la retención de CO<sub>2</sub>, como son aquellos con hipertensión endocraneana, traumatismo severo de cráneo, alteraciones de conciencia o coma. Fenylidol Parches también debe administrarse con prudencia en caso de tumores cerebrales. Enfermedad cardíaca. El Fentanilo puede producir bradicardia y por este motivo, debe administrarse con precaución en caso de pacientes con bradiarritmias. Hipertermia/exposición a calor externo. De acuerdo con un modelo farmacocinético, la concentración sérica de Fentanilo se eleva aproximadamente en un tercio cuando la temperatura de la piel aumenta a 40° C. Por eso, conviene vigilar los efectos secundarios de tipo opiáceo que pueden sobrevenir en los pacientes con fiebre y ajustar la dosis de Fenylidol Parches, según sea necesario. Debe evitarse la aplicación de fuentes directas de calor externo sobre el lugar de administración de Fenylidol Parches, del tipo de almohadillas eléctricas, camas con agua caliente, lámparas de calor, baños solares intensivos, saunas y bañeras de tipo jacuzzi.

Pacientes ancianos: Datos provenientes de estudios con Fentanilo intravenoso sugieren que los ancianos muestran un menor aclaramiento del fármaco, una semivida prolongada y que son más sensibles a la medicación que los jóvenes. Por lo tanto, resulta necesario tener precaución con los pacientes ancianos y descartar cualquier signo de toxicidad por el Fentanilo; en caso que esto ocurra debe reducirse la dosis.

Pacientes pediátricos: No se conoce la seguridad ni la eficacia de Fenylidol Parches en niños.

Embarazo: No se conoce la seguridad del Fentanilo en el embarazo. Por este motivo, no se debe administrar Fenylidol Parches a mujeres gestantes, a menos que, en opinión del médico, los posibles beneficios sean mayores que

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

los riesgos para el feto. Fenyldol Parches no está recomendado para analgesia durante el parto.

Lactancia: El Fentanilo se elimina en la leche materna. Por este motivo, no se recomienda administrar Fenyldol Parches durante la lactancia.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad: No hay evidencias de mutagenicidad en estudios llevados a cabo “in vivo” e “in vitro” con Fentanilo. Debido a que no se han llevado a cabo estudios a largo plazo con Fentanilo no se conoce su potencial carcinogénico. En estudios experimentales, el Fentanilo ha mostrado causar un deterioro de la fertilidad, pero no hay evidencias de efectos teratogénicos.

Fenyldol Parches no debería ser indicado a menores de 12 años ni a pacientes con un peso corporal menor de 50 kg.

Fenyldol Parches no debe utilizarse para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, ya que no se puede ajustar la dosis durante el corto intervalo que dura el dolor y, además, puede ocurrir hipoventilación, complicando la evolución paciente. Los pacientes que hayan experimentado reacciones adversas peligrosas deben ser vigilados durante periodos de hasta 24 horas después de suspender Fenyldol Parches. Fenyldol Parches debe mantenerse fuera del alcance de los niños, antes y después de su uso. Fenyldol Parches debería ser prescrito sólo por profesionales familiarizados con el empleo de opiáceos potentes.

El uso concomitante de otros depresores del SNC (incluyendo otros opiáceos, agentes sedantes y/o hipnóticos, relajantes musculares, bebidas alcohólicas, etc.) puede ocasionar un efecto aditivo sobre el estado de conciencia, la respiración y/o la tensión arterial. En tales circunstancias debe evaluarse la posibilidad de reducir las dosis individuales de cada agente.

Fenyldol Parches es un medicamento que podría ser potencialmente mortal para niños. La misma consideración aplica para los parches transdérmicos usados. Tenga en cuenta que el diseño de este medicamento podría ser atractivo para los niños. Fenyldol Parches puede tener efectos secundarios potencialmente mortales para las personas que no lo utilicen regularmente medicamentos opioides de venta bajo fórmula médica. Tener precaución en pacientes con enfermedad biliar y/o pancreática.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Adicionalmente el interesado solicita aprobación de INSERTO 02V Agosto 2013.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, informa al interesado que para la evaluación de la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, se debe anexar la tarifa correspondiente al código 4049-3 “Evaluación para modificación de Registro Sanitario en el sentido de ampliar las indicaciones y/o modificar las contraindicaciones, precauciones y advertencias de medicamentos”

### 3.4.15. AVADEN®

Expediente : 19934069

Radicado : 2012144205

Fecha : 2012/12/05

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

Composición: Cada tableta recubierta beige contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol 1 mg. Cada tableta recubierta azul contiene estradiol hemihidrato equivalente a estradiol 1 mg y gestodeno 0,025mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los signos y síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica asociada a la menopausia. Prevención de la osteoporosis postmenopáusica.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Cáncer de endometrio y/o cáncer de mama. Sospecha o existencia de trastornos o tumores, si son influidos por hormonas sexuales. Hemorragia vaginal irregular sin diagnosticar. Trastornos severos de la función hepática. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos, síndrome de dubin johnson, síndrome de rotor. Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

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

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación en las contraindicaciones solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones aprobadas son: Embarazo y lactancia. Cáncer de endometrio y/o cáncer de mama. Sospecha o existencia de trastornos o tumores, si son influidos por hormonas sexuales. Hemorragia vaginal irregular sin diagnosticar. Trastornos severos de la función hepática. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos, síndrome de dubin johnson, síndrome de rotor. Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes y las solicitadas: Embarazo y lactancia. Cáncer de endometrio y/o cáncer de mama. Sospecha o existencia de trastornos o tumores, si son influidos por hormonas sexuales. Hemorragia vaginal irregular sin diagnosticar. Trastornos severos de la función hepática. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos, trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que, el Síndrome de Dubin Johnson y Síndrome de Rotor, se encuentran tácitamente incluidos dentro de la contraindicación: Trastornos severos de la función hepática, quedando así:

**Nuevas Contraindicaciones:** Embarazo y lactancia. Cáncer de endometrio y/o cáncer de mama. Sospecha o existencia de trastornos o tumores, si son influidos por hormonas sexuales. Hemorragia vaginal irregular sin diagnosticar. Trastornos severos de la función hepática. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos, trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

#### 3.4.16. ZITROMAX<sup>®</sup> MD

Expediente : 19967498  
Radicado : 2013101222  
Fecha : 2013/09/06

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interesado : Pfizer S.A.S.3098

Composición: Cada frasco (dosis única) contiene dihidrato de azitromicina 2,096g equivalente a azitromicina base 2g, para reconstituir a 60 mL de suspensión oral.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odonto-estomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, tratamiento de infecciones del tracto respiratorio leves a moderadas causadas por microorganismos susceptibles: exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella Catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, sinusitis bacteriana aguda debida a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Streptococcus pneumoniae*, neumonía adquirida en comunidad debida a *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Streptococcus pneumoniae*, faringitis/tonsilitis causada por *Streptococcus pyogenes*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones solicitadas son: hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia.

Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Se solicita el retiro del inserto aprobado mediante resolución No. 2010001043 de 25/01/2010.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 25 de 2013, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

**Nuevas Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

Adicionalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio para el producto de la referencia y esta de acuerdo con el retiro del inserto solicitado por el interesado.

### **3.4.17. CIMOXEN XR 1000 y 500 mg TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20061163  
Radicado : 2013041449  
Fecha : 2013/09/16  
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Ciprofloxacino Clorhidrato 669.4 mg + ciprofloxacino betaina 506.0 mg equivalente a ciprofloxacino 1000,0 mg.

Ciprofloxacino clorhidrato 334.7 mg + ciprofloxacino betaina 253.0 mg equivalente a ciprofloxacino base 500 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la ciprofloxacina y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativa en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la ciprofloxacina o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. **Precauciones:** los pacientes en tratamiento con ciprofloxacina deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. no debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio; de presentarse dolor o inflamación del tendón de aquiles debe suspenderse la terapia.

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 sean unificadas las contraindicaciones y advertencias para el principio activo Ciprofloxacino ya que en que en el Acta No. 8 de 2003, numeral 2.4.4 figuran: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a otro producto quimioterapéutico quinolónico. Embarazo, lactancia, no está indicado para la otitis media. Niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. En Acta No. 42 de 2012, numeral 3.4.11 figuran: Hipersensibilidad a la Ciprofloxacina o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o Teofilina. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave.

**Precauciones:** Los pacientes en tratamiento con ciprofloxacina deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio; de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia. Y en Acta No. 27 de 2011, numeral 3. 4. 5

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto le solicitamos a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora unificar las contraindicaciones de la ciprofloxacina para las diferentes concentraciones y formas farmacéuticas teniendo en cuenta los diferentes conceptos dados por esta sala y las contraindicaciones dadas por la FDA para este principio activo las cuales son: Las fluoroquinolona incluyendo la cipro XR están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. Las fluoroquinolona incluyendo la cipro XR puede Exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Evite cipro XR en pacientes con historia conocida de mistenia gravis.

**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 los productos con principio activo Fluoroquinolonas de uso oral e inyectable, como los siguientes: Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Lomefloxacin, Levofloxacin o Moxifloxacin, así:

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a las fluoroquinolonas o a cualquier antibacteriano quinolínico relacionado, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de miastenia grave. No debe administrarse en pacientes con diagnóstico de tendinitis por ejercicio. Evítese la administración concomitante con antiácidos, teofilina o tizanidina.

**Precauciones y advertencias:** los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas deben ser hidratados adecuadamente para evitar la excesiva alcalinidad de la orina. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos cerebrales. Las fluoroquinolonas están asociadas con un incremento del riesgo de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo se incrementa en pacientes usualmente mayores de 60 años, en pacientes que están tomando corticosteroides y en pacientes con trasplantes de riñón, corazón o pulmón. En caso de presentarse dolor o inflamación del tendón de Aquiles debe suspenderse la terapia. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la debilidad muscular en personas con miastenia gravis. Hay riesgo de presentar síntomas de neuropatía periférica poco tiempo después de iniciar el tratamiento, los cuales, en algunos casos, pueden ser irreversibles.

### 3.4.18. SOLU-CORTEF® 100 mg POLVO PARA INYECCIÓN SOLU-CORTEF® 500 mg

Expediente : 34019/39185

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Radicado : 2013098854  
Fecha : 02/09/2013  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

-Cada vial contiene hidrocortisona sódica succinato equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

-Cada vial contiene hidrocortisona sódica succinato equivalente a 500 mg de hidrocortisona.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia Corticosteroide

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 3.0 de Julio 24 de 2013.

Nuevas Contraindicaciones:

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma,

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 3.0 de Julio 24 de 2013.**

**Nuevas Contraindicaciones:**

**Infecciones fúngicas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones:**

**Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.**

### **3.4.19. FORADIL® 12 µg POLVO SECO CÁPSULAS PARA INHALACIÓN**

Expediente : 19974537  
Radicado : 13073738  
Fecha : 03/09/2013  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene fumarato de formoterol 12.0 µg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Pacientes asmáticos, asociado a un tratamiento de un corticosteroide inhalado (CI). Profilaxis del broncoespasmo inducido por alérgenos inhalados, el aire frío o el ejercicio. Profilaxis y tratamiento de la broncoconstricción en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

(EPOC) reversible o irreversible, como la bronquitis crónica y el enfisema. Se ha demostrado que foradil mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al medicamento, niños menores de cuatro (4) años de edad, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con infarto miocárdico reciente, tirotoxicosis, hipertensión severa, diabetes mellitus, estenosis aortica idiopática subvalvular y trastornos cardiovasculares con arritmias.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el acta 31 de 2013, numeral 3.4.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia, en el siguiente sentido:

- Modificar el ítem de advertencias y precauciones.
- Solicitar aclaración en el concepto en cuanto a las confusiones y contraindicaciones percibidas en el párrafo de “Agudizaciones de asma”, ya que estas explican claramente cómo proceder en cada uno de los casos de cuadro agudo de asma.
- Aprobación de inserto/prospecto internacional y documento de referencia 2012-PSD/GLC-0568-s, de 6 de Diciembre de 2012.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

**Nuevas Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al formoterol o a cualquiera de los excipientes.

**Nuevas Advertencias:**

**Muerte relacionada con el asma**

El formoterol, principio activo del Foradil, pertenece a la clase de agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  acción prolongada, En un estudio con salmeterol que es un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada distinto, se observó una mayor mortalidad por asma en los pacientes tratados con salmeterol (13/13 176) que en los tratados con el placebo (3/13 179). No

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

se han realizado estudios adecuados para determinar si la tasa de mortalidad por asma también se aumenta específicamente con Foradil, por lo que debido a los reportes de mortalidad asociada al uso de antagonistas  $\beta_2$  en general, esta advertencia se mantiene dentro del inserto del producto.

#### **Dosis recomendada**

La dosis de Foradil<sup>®</sup> debe adaptarse a las necesidades del paciente y debe ser la mínima dosis que permita alcanzar el objetivo terapéutico. No se debe sobrepasar la dosis máxima recomendada.

#### **Necesidad de tratamiento antiinflamatorio concomitante en el asma**

En los pacientes asmáticos, Foradil, un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (ABAP), debe administrarse únicamente en asociación con un corticoesteroide inhalado (CI), si no se ha logrado un control adecuado con un IC solo o cuando la gravedad de la enfermedad justifique claramente la instauración de un tratamiento con una asociación de un CI y un ABAP.

En niños de entre 5 y 12 años de edad, se recomienda el tratamiento con un producto que contenga una asociación de un CI con un ABAP, salvo en los casos que requieran la administración separada de un CI y un ABAP.

Foradil no debe utilizarse en asociación con otro ABAP.

Siempre que se prescriba Foradil se debe evaluar la idoneidad del tratamiento antiinflamatorio que reciben los pacientes. Se debe aconsejar al paciente de proseguir con el tratamiento antiinflamatorio sin modificaciones tras la instauración de Foradil, incluso si los síntomas mejoran.

Una vez controlados los síntomas asmáticos, se puede considerar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Foradil. Es importante controlar al paciente periódicamente a medida que se reducen las dosis. Debe administrarse la dosis eficaz mínima de Foradil.

#### **Agudizaciones del asma**

Los ensayos clínicos con Foradil<sup>®</sup> revelaron una mayor incidencia de agudizaciones graves del asma en los pacientes tratados con Foradil<sup>®</sup> que en los que recibieron el placebo, especialmente en los pacientes de entre 5 y 12 años de edad. Sin embargo, esos estudios no permiten cuantificar con precisión las diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a las tasas de agudizaciones graves del asma.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

El médico debe volver a evaluar el tratamiento antiasmático si los síntomas persisten o si es necesario aumentar el número de dosis de Foradil® para controlarlos, porque esto constituye generalmente un signo de recrudecimiento de la enfermedad subyacente.

No se debe administrar Foradil ni aumentar su dosis durante una agudización asmática.

Foradil no debe utilizarse para aliviar los síntomas del asma aguda. En caso de crisis aguda, se debe administrar un agonista  $\beta_2$  de acción breve. Se debe solicitar al paciente que busque atención médica de inmediato si el asma recrudece de forma repentina.

#### Procesos concomitantes

Se requiere un cuidado y una supervisión especiales, así como una atención especial a los límites posológicos, cuando se prescriba Foradil® a pacientes con las siguientes afecciones:

Cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (en particular bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma, feocromocitoma, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, tirototoxicosis o sospecha o confirmación de prolongación del intervalo QT (QTc >0,44 segundos;

Debido al efecto hiperglucemiante de los estimulantes  $\beta_2$ , como Foradil, se recomienda vigilar adicionalmente la glucemia en los pacientes diabéticos.

#### Hipopotasemia

Los tratamientos con agonistas  $\beta_2$ , como Foradil, pueden causar hipopotasemias potencialmente graves. La hipopotasemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Se recomienda una especial cautela en los pacientes con asma grave, pues la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden acentuar la hipopotasemia. En tales situaciones se aconseja vigilar las concentraciones séricas de potasio.

#### Broncospasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalados, se debe tener presente la posibilidad de broncospasmo paradójico. En tal caso, debe retirarse inmediatamente el medicamento y sustituirse por un tratamiento alternativo.

#### Vía incorrecta de administración

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Ha habido informes de pacientes que por error ingirieron cápsulas de Foradil en vez de introducirlas en el inhalador Aerolizer. La mayoría de estas ingestiones no se acompañaron de efectos secundarios. Los proveedores de servicios sanitarios deberían asesorar a los pacientes sobre cómo utilizar correctamente Foradil® con el Aerolizer. Cuando un paciente a quien se le ha prescrito Foradil® Aerolizer señala que no ha notado mejoría en su respiración, el proveedor de servicios sanitarios debe preguntarle de qué manera utiliza el Foradil® Aerolizer.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto/Prospecto Internacional y Documento de Referencia 2012-PSB/GLC-0568-s, de 6 de Diciembre de 2012, para el producto de la referencia.

**3.4.20. COZAAR® 50 mg TABLETAS  
COZAAR® 100 mg TABLETAS**

Expediente : 59606/59605  
Radicado : 2013005569/2013107098  
Fecha : 20/09/2013  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene losartan potásico 50.0 mg.  
Cada comprimido contiene losartan potásico 100.0 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antihipertensor. Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión respuesta al auto No. 2013005997 emitido mediante Acta No. 19 de 2013, numeral 3.4.26, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- Modificación de Contraindicaciones.
- Información para prescribir versión 112012 de Noviembre de 2012.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento Embarazo y lactancia.

No indicado en niños menores de 15 años.

Cozaar no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2013, numeral 3.4.26., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Información para prescribir versión 112012 de Noviembre de 2012.**

**Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Cozaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.**

### **3.4.21. RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 150/25 mg**

Expediente : 19993061

Radicado : 2013030663 / 2013098961/13071760

Fecha : 03/09/2013

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de hemifumarato de aliskireno y 25 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de rasilez HCT. Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006325 emitido por el concepto del Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.18, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia, esto en el sentido de:

- Aclarar que en el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se detecta una inconsistencia en relación con las indicaciones actualmente aprobadas y el requerimiento de la comisión revisora de ajustar las indicaciones en el inserto y la declaración sucinta, ya que la indicación aprobada para el inserto es: Tratamiento de la hipertensión.
- Allegar el inserto y la declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0590-s de 21 de enero de 2013, corrigiendo la indicación conforme a lo aprobado en el registro sanitario. Tratamiento de la hipertensión.
- Que mediante radicado 13071760 presenta aclaración del Acta No. 31 de 2013 numeral 3.4.18.

**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. 31 de 2013, numeral 3.4.18., en el sentido de indicar que la indicación se debe ajustar a: “Terapia de sustitución en pacientes que ya están reciben un tratamiento con dosis idénticas de aliskireno e hidroclorotiazidas en separado.”

### **3.4.22. RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 150/12,5 mg**

Expediente : 19993057  
Radicado : 2013030668/2013098958/13071758  
Fecha : 2013/03/21  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de hemifumarato de aliskireno y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de rasilez HCT. Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006289 emitido por el concepto del Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.15, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia, esto en el sentido de:

- Aclarar que en el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se detecta una inconsistencia en relación con las indicaciones actualmente aprobadas y el requerimiento de la comisión revisora de ajustar las indicaciones en el inserto y la declaración sucinta, ya que la indicación aprobada para el inserto es: Tratamiento de la hipertensión.
- Allegar el inserto y la declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0590-s de 21 de enero de 2013, corrigiendo la indicación conforme a lo aprobado en el registro sanitario. Tratamiento de la hipertensión.
- Que mediante radicado 13071758 presenta aclaración del Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.15.

**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. 31 de 2013, numeral 3.4.15., en el sentido de indicar que la indicación se debe ajustar a: “Terapia de sustitución en pacientes que ya están reciben un tratamiento con dosis idénticas de aliskireno e hidroclorotiazidas en separado.”

### **3.4.23. RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 300/12.5 mg**

Expediente : 19993059

Radicado : 2013030653/2013098959/13071759

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Fecha : 03/09/2013  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de hemifumarato de aliskireno y 12. 5 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de rasilez HCT. Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2013006290 emitido por el concepto del Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.17, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia, esto en el sentido de:

- Aclarar que en el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se detecta una inconsistencia en relación con las indicaciones actualmente aprobadas y el requerimiento de la comisión revisora de ajustar las indicaciones en el inserto y la declaración sucinta, ya que la indicación aprobada para el inserto es: Tratamiento de la hipertensión.
- Allegar el inserto y la declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0590-s de 21 de enero de 2013, corrigiendo la indicación conforme a lo aprobado en el registro sanitario. Tratamiento de la hipertensión.
- Que mediante radicado 13071759 presenta aclaración del Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.17.

**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. 31 de 2013, numeral 3.4.17., en el sentido de indicar que la indicación se debe ajustar a: “Terapia de sustitución en pacientes que ya están reciben un tratamiento con dosis idénticas de aliskireno e hidroclorotiazidas en separado.”

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

### 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

#### 3.5.1. BIFIDOLAC®

Expediente : 19941145  
Radicado : 2013101610  
Fecha : 2013/09/09  
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g contiene liofilizado tindalizado de *Lactobacillus acidophilus* 17,00 g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Coayuvante en la estabilización de la flora intestinal cuando esta alterada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de la condición de venta, del producto de la referencia, de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Condición de Venta para el producto de la referencias, así:

**De: Venta Con Fórmula Médica**

**A: Venta Sin Fórmula Médica**

#### 3.5.2. BIFIDOLAC® CÁPSULAS.

Expediente : 19925900  
Radicado : 2013101611  
Fecha : 2013/09/09

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 170 mg de liofilizado tindalizado de *Lactobacillus acidophilus* equivalente a 5000 millones de bacilos lácticos acidofilos liofilizados.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Profilaxis de la diarrea en adultos e infantes y tratamiento en disturbios ocasionados por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de la condición de venta, del producto de la referencia, de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Condición de Venta para el producto de la referencias, así:

**De: Venta Con Fórmula Médica**

**A: Venta Sin Fórmula Médica**

### 3.5.3. MULTIDOL® MUJER CÁPSULAS BLANDAS.

Expediente : 20028831  
Radicado : 2013101612  
Fecha : 2013/09/09  
Interesado : Genericos de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene ibuprofeno 400 mg, N-butyl bromuro de hioscina 20 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

Indicaciones: Analgésico y antiespasmódico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, a salicilatos o a otros AINE, úlcera péptica, falla renal o hepática, miastemia gravis, megacolon aganglionico, insuficiencia cardiaca. Historia de pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo inducido por el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroides. Sangrado gastrointestinal y mujeres 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 conceptuar sobre la modificación de la condición de venta, del producto de la referencia, de venta con fórmula médica a venta sin fórmula médica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Condición de Venta para el producto de la referencias, así:

**De: Venta Con Fórmula Médica**

**A: Venta Sin Fórmula Médica**

Siendo las 16:00 horas del 7 denoviembre de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

---

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

---

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

---

Revisó: **CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN**  
Director de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 47 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1