

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

**ACTA No. 11
SEGUNDA PARTE**

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

16, 17 Y 18 DE JUNIO DE 2014

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 1 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 9:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO

3.1.1.1. RAMELTEON

Expediente : 20068190
Radicado : 2014036015/2013119208
Fecha : 28/03/2014
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 8 mg de Ramelteon.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 2 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones: Pacientes con historia de hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes de la fórmula o historia de angioedema asociada a Ramelteon. No se debe administrar junto con Fluvoxamina. Pacientes con disfunción hepática severa.

Precauciones: Si el insomnio persiste luego de 7 a 10 días de tratamiento, valorar otros posibles diagnósticos. No ingerir el medicamento junto con comidas, especialmente aquellas con alto contenido graso. Se puede presentar una disminución de los niveles de testosterona e incremento de los niveles de prolactina sin relevancia sobre la esfera reproductiva. No se recomienda el uso de Ramelteon en pacientes con apnea del sueño severa.

Advertencias: Después de la ingesta del medicamento no se aconseja realizar actividades que requieran alerta mental completa como manejar maquinaria o conducir un vehículo. Han sido reportadas reacciones anafilácticas y angioedema. Si se presentan cambios del comportamiento y/o pensamiento, como conducir dormido y presentar alucinaciones se debe hacer una nueva e inmediata evaluación médica. Puede presentarse empeoramiento de la depresión o ideación suicida. Tener cuidado cuando se administra en pacientes con disfunción hepática moderada.

Reacciones adversas: Las Reacciones adversas más frecuentemente reportadas son somnolencia, mareos, fatiga, náuseas, exacerbación del insomnio y disgeusia. Otras reacciones también han sido reportadas como depresión, alucinaciones, manía y angioedema (rara).

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y adultos mayores (> 65 años): 8 mg, antes de acostarse. Aunque no se recomiendan ajustes de dosis para la población geriátrica, se recomienda monitorizar a estos pacientes en caso de aparición de efectos adversos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El Ramelteon no debe ser utilizado en combinación con fluvoxamina, al igual que tampoco con otros inhibidores del citocromo P1A2 como tacrine, zileutin, ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina y mexiletina. Otras interacciones son:

Rifampicina (inductor enzimático CYP): Reduce la exposición sistémica y los efectos del Ramelteon.

Ketoconazol (inhibidor de la CYP3A4): Aumenta el AUC de Ramelteon, administrar con precaución.

Doxepina, Donepezilo y Fluconazol (inhibidor de la CYP2C9): Aumentan la exposición sistémica de Ramelteon. Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Ramelteon se administra junto con Donepezilo y con Doxepina.

El uso de Ramelteon junto con alcohol puede potenciar el deterioro psicomotor de este.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001213 generado por Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.1.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescripción allegada bajo el radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto el interesado no dió respuesta a las inquietudes emitidas en el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.1.3., en cuanto a la inducción, calidad y duración del sueño y características al despertar.

Adicionalmente, los estudios presentados no son suficientes para establecer la real utilidad del producto en la indicación solicitada, teniendo en cuenta su baja casuística y los resultados no concluyentes.

3.1.1.2. STALORAL®

Expediente : 20076087
Radicado : 2014046527
Fecha : 22/04/2014
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : Stallergenes S.A.

Composición: Cada Vial de 10 mL de solución contiene extracto alergénico 10 o 300 IR*/mL

*El índice de reactividad (IR) es la unidad biológica usada por Stallergènes

Forma farmacéutica: Solución Sublingual.

Indicaciones: Éste medicamento está destinado para el tratamiento de alergias de Tipo I (clasificación Gell y Coombs) que involucran principalmente rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma (leve a moderada) de carácter estacional o perenne.

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado para uso en:

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes
- Enfermedades autoinmunes, enfermedades del complejo inmune o enfermedades de inmunodeficiencia
- Enfermedad maligna
- Pacientes con asma no controlada o grave (Flujo espiratorio forzado (FEV)₁ <70% del valor predicho)
- Tratamiento continuo con bloqueadores beta (incluidas las preparaciones oftálmicas tópicas)
- Inflamaciones orales como ulceraciones orales, liquen plano oral o micosis oral.

Precauciones: Antes de iniciar el tratamiento, los síntomas de la alergia se deben estabilizar con una terapia sintomática apropiada si es necesario. El tratamiento debe posponerse en caso de síntomas clínicos significativos de la enfermedad alérgica en el momento de la iniciación del tratamiento.

En caso de aparición de síntomas de mediados por alérgenos, el uso de medicamentos como los corticoides, antihistamínicos H₁ y agonistas β₂ puede ser necesario.

En caso de aparición de los síntomas después de la administración del tratamiento tales como picor intenso en las palmas de las manos y plantas de los pies, urticaria, edema bucal, edema faríngeo que lleva a dificultad para tragar, respirar, o la modificación de voz, un médico debe ser consultado inmediatamente y el tratamiento debe ser interrumpido.

En caso de reacciones alérgicas graves, puede ser necesario el uso de la epinefrina.

En los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de mono amina oxidasa (MAOIs), el riesgo de efectos no deseados de la epinefrina se puede aumentar con posibles consecuencias fatales. Este riesgo tendría que ser considerado antes de la iniciación del tratamiento.

En caso de micosis, aftas, lesiones de la mucosa, pérdida dental o cirugía oral, incluyendo el tratamiento de extracción dental con Staloral debe interrumpirse hasta una curación completa (por lo menos 7 días).

La experiencia clínica en relación con la vacunación simultánea durante el tratamiento Staloral, falta. La vacuna puede administrarse sin suspender Staloral después de una evaluación médica de la condición general del paciente.

Este medicamento contiene 590 mg de cloruro de sodio por vial (en una solución de 10 mL). Hay que tenerlo en cuenta para los pacientes que siguen una dieta baja en sodio estricta, particularmente para los niños.

El paciente debe informar al médico de cualquier enfermedad intercurrente reciente o empeoramiento de la enfermedad alérgica.

Advertencias:

- Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles para el uso de Staloral en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar la iniciación Staloral durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuarse con una estrecha supervisión.

- Lactancia:

No se sabe si Staloral se excreta en la leche materna humana. No se han realizado estudios en animales para investigar la excreción de Staloral en la leche.

- Fertilidad:

En estudios no clínicos ningún estudio de fertilidad se realizó con Staloral. Sin embargo el examen histopatológico de los órganos reproductores masculinos y femeninos en

algunos estudios de toxicidad a dosis repetidas con extractos de polen y ácaros contenidos en Staloral no reveló hallazgos adversos.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Staloral no tiene influencia conocida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La inmunoterapia alérgica no se recomienda antes de la edad de 5 años.

Reacciones Adversas:

Durante el tratamiento, los pacientes están expuestos a los alérgenos que pueden inducir reacciones las cuales pueden tener lugar inmediatamente después de la administración o en forma retardada.

La tolerancia de una dosis dada en un paciente puede variar con el tiempo dependiendo de la condición del paciente y el medio ambiente.

El pre-tratamiento con agentes anti-alérgicos (por ejemplo antihistamínicos) puede reducir la frecuencia y gravedad de la reacción adversa.

En caso de aparición de una reacción adversa, el régimen de tratamiento debe ser reconsiderado.

Las reacciones adversas se presentan en términos preferidos de MedDRA, y clasificados por el Sistema de clasificación de órganos MedDRA y por frecuencia de acuerdo a la convención a continuación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy raras ($<1/10,000$)

No conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Prurito oral, edema bucal, edema de lengua, molestias en la orofaringe, trastornos de las glándulas salivales, náuseas, dolor

		abdominal, vómito, diarrea.
	No conocida	Hinchazón orofaríngea.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Poco frecuente	Rinitis, asma.
	No conocida	Edema laríngeo.
Trastornos oculares.	Poco frecuente	conjuntivitis
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo.	Rara	Eczema.
	No conocida	Urticaria.
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Dolor de cabeza.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Enfermedad del suero, como reacción.
	No conocida	Angioedema, shock anafiláctico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Rara	Artralgia, mialgia.
General disorders and administration site conditions	Rara-	Astenia, pirexia.

En cualquier caso, el paciente debe informar a su médico de la ocurrencia de un efecto indeseable mientras recibe Staloral.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No hay interacciones reportadas en los ensayos clínicos con Staloral.

Dosificación y Grupo Etario: Las ventajas de la institución de la inmunoterapia temprana con alérgenos en la evolución de la enfermedad deben ser consideradas. La inmunoterapia alérgica no se recomienda antes de la edad de 5 años. La posología se ajustará para el estado del paciente.

Se recomienda mantener el tratamiento durante todo el año. La terapia consiste en dos fases:

- Una fase de iniciación, con aumento de la dosis;

- Una fase de mantenimiento con dosis constante.

1) Fase de iniciación: Escalada de dosis.

La dosis se aumenta todos los días hasta que la dosis óptima se alcanza (dosis de mantenimiento).

Se propone como ejemplo el régimen de tratamiento utilizando el sistema de Staloral bomba de 200 µL en lo sucesivo:

Días	Concentración del Vial	Número de accionamientos	Dosis (IR)
D1	10 IR/mL (Tapa Azul)	1	2
D2		2	4
D3		3	6
D4		4	8
D5		5	10
D6	300 IR/mL (Tapa purpura)	1	60
D7		2	120
D8		3	180
D9		4	240

2) Fase de mantenimiento: Dosis constante

Una vez que la fase de iniciación se completa, la dosis de mantenimiento se administra:

- Ya sea diaria: 120 a 240 de IR que corresponde a 2 a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL.

- 3 veces/semana: 240 IR correspondiente a 4 actuaciones con el frasco de concentración 300 IR/mL.

En general, la administración diaria se asocia a un mejor cumplimiento que la administración 3 veces/semana. Por lo tanto, se recomienda la administración diaria.

Los estudios clínicos de Staloral confirmaron que una dosis diaria de 300 de IR es bien tolerada.

- Duración del tratamiento:

La inmunoterapia alérgica se debe continuar durante 3 a 5 años.

El tratamiento debe ser reevaluado en ausencia de una mejora significativa de los síntomas después de 1 año (alergia perenne).

• Interrupción temporal del tratamiento:

Para la interrupción de menos de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento en la última dosis. Para la interrupción de más de 1 semana, se recomienda reanudar el tratamiento con una presión del último vial utilizado y aumentar la dosis de acuerdo con el esquema de iniciación hasta que se alcance la dosis de mantenimiento.

• Forma de administración:

Se recomienda tomar el tratamiento durante el día, en una boca sin comida ni bebida. La solución debe ser colocada directamente debajo de la lengua y mantenerse allí durante dos minutos antes de ser tragada. El uso en niños debe ser supervisado por un adulto.

Antes de cada tratamiento, verificar:

- La fecha de caducidad
- Que el vial a ser utilizado coincida con la prescripción (composición, nombre del paciente (si procede), concentración, programación)

Limpiar la boquilla después de su uso.

Vía de Administración: Vía sublingual.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar la composición del producto, en cuanto a los extractos alérgicos que hacen parte de la formulación.

3.1.1.3. EDICIS®

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 10 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20075569
Radicado : 2014041060
Fecha : 08/04/2014
Fabricante : CIS BIO International
Interesado : Quirúrgicos LTDA

Composición: Cada kit contiene:

Vial A:
Principio activo:
N,N'étilen-(L,L)- dicisteina (EC): 2.0 mg. Excipientes.

Vial B y C: Excipientes.

Presentación comercial: Cada Kit contiene 4 viales de A + 4 viales de B + 4 viales de C

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Después del radio marcado con pertecnetato de sodio solución (99mTc) y la reconstitución, la solución de tecnecio (99mTc) etilendicisteina obtenida, está indicada en adultos para la gammagrafía dinámica, en:

- Evaluación de las nefropatías y uropatías especialmente para evaluar la función renal relativa, morfología renal y la perfusión renal
- El drenaje de las vías urinarias superiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

Precauciones:

Potencial de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas:

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento se debe suspender inmediatamente y iniciar un tratamiento intravenoso, si es necesario. Para permitir una acción inmediata en caso de emergencia, el medicamento y equipos necesario, como tubo endotraqueal y ventilación, deben estar disponibles inmediatamente.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 11 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Justificación beneficio individual / riesgo:

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable. La actividad administrada debe en todos los casos ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

La preparación del paciente:

Cuando una gammagrafía con tecnecio otros agentes ($99m\text{Tc}$) - etiquetados se realizó previamente en los últimos 2 días antes del examen, el médico debe ser informado y debe estimar la indicación.

Con el fin de obtener imágenes valiosas para la evaluación de la secreción del tracto urinario superior y para reducir la exposición a la radiación de la vejiga, los pacientes deben ser alentados a beber mucha agua desde el momento de la llegada al departamento para la inyección real de trazador (a menos que sea médicamente contraindicado) y vacíe su vejiga antes y con frecuencia durante seis horas después del procedimiento de formación de imágenes.

Después del procedimiento:

El contacto cercano con los infantes y las mujeres embarazadas debe restringirse durante 24h.

Advertencias: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, es decir, es esencialmente de potasio libre

Reacciones adversas: Ningún efecto indeseable ha sido reportado hasta la fecha.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

La administración de medios de contraste puede deteriorar la excreción renal tubular y por lo tanto, influir en el despeje del tecnecio ($99m\text{Tc}$) - ethylenedicysteine.

El probenecid inhibe la secreción tubular de tecnecio ($99m\text{Tc}$) - ethylenedicysteine.

La administración crónica de diuréticos puede conducir a la depleción de volumen que resulta en una disminución de la especificidad. Si es posible, se debe suspender varios días antes del estudio (salvo contraindicación médica)

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: La actividad recomendada para un paciente de 70 Kg de peso corporal medio, es de entre 90 MBq y 120 MBq.

Pacientes de edad avanzada: No se recomienda la adaptación.

En caso de Insuficiencia renal o Insuficiencia hepática, no hay necesidad de adaptar la actividad.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Edicis en niños y adolescentes aún no han sido establecidas.

Dosimetría:

El tecnecio (^{99m}Tc) se produce por medio de un generador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) y se desintegra con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de vida media de 6,02 horas a tecnecio (Tc-99) que, en vista de su larga vida media de $2,13 \times 10^5$ años puede considerarse cuasi estable.

Los datos indicados a continuación son de ICRP (Comisión Internacional de Protección Radiológica, Publicación 106) y se calculan de acuerdo a los siguientes supuestos: la dosis efectiva se ha calculado utilizando las dosis absorbidas determinadas para cada órgano individual, teniendo en cuenta los factores de ponderación (la radiación y el tejido).

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 120 MBq para un adulto que pesa 70 Kg - con un bloqueo unilateral renal - es 1,19 mSv aguda. Para una actividad administrada de 120 MBq, la dosis de radiación típica en los riñones órgano diana es de 24 mGy y la dosis de radiación típica de los órganos críticos, la vejiga y el útero, son 5,9 mGy y 0,78 mGy, respectivamente

Vía de Administración: Intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

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

Composición: Cada kit contiene:

Vial A:

Principio activo:

N,N'etilen-(L,L)- dicisteina (EC): 2.0 mg. Excipientes.

Vial B y C: Excipientes.

Presentación comercial: Cada Kit contiene 4 viales de A + 4 viales de B + 4 viales de C.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Después del radio marcado con pertecnetato de sodio solución (99mTc) y la reconstitución, la solución de tecnecio (99mTc) etilendicisteina obtenida, está indicada en adultos para la gammagrafía dinámica, en:

- Evaluación de las nefropatías y uropatías especialmente para evaluar la función renal relativa, morfología renal y la perfusión renal.
- El drenaje de las vías urinarias superiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

Precauciones:

Potencial de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas:

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento se debe suspender inmediatamente e iniciar un tratamiento

intravenoso, si es necesario. Para permitir una acción inmediata en caso de emergencia, el medicamento y equipos necesarios, como tubo endotraqueal y ventilación, deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación beneficio individual / riesgo:

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el beneficio probable. La actividad administrada debe en todos los casos ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

La preparación del paciente:

Cuando se haya realizado previamente, en los últimos dos días antes del examen, una gammagrafía con tecnecio u otros agentes etiquetados ^{99m}Tc , se debe informar al médico y debe estimar su uso.

Con el fin de obtener imágenes valiosas para la evaluación de la secreción del tracto urinario superior y para reducir la exposición a la radiación de la vejiga, los pacientes deben ser alentados a beber mucha agua desde el momento de la llegada al departamento para la inyección real de trazador (a menos que sea medicamento contraindicado) y vacíen su vejiga antes y con frecuencia durante seis horas después del procedimiento de formación de imágenes.

Después del procedimiento:

El contacto cercano con los infantes y las mujeres embarazadas debe restringirse durante 24h.

Advertencias: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, es decir, es esencialmente de potasio libre.

Embarazo y lactancia: Solo se ha de utilizar cuando sus beneficios superan los riesgos

Reacciones adversas: Ningún efecto indeseable ha sido reportado hasta la fecha. La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

La administración de medios de contraste puede deteriorar la excreción renal tubular y por lo tanto, influir en el despeje del tecnecio (99mTc) – etilendicisteina. El probenecid inhibe la secreción tubular de tecnecio (99mTc) – etilendicisteina.

La administración crónica de diuréticos puede conducir a la depleción de volumen que resulta en una disminución de la especificidad. Si es posible, se debe suspender varios días antes del estudio (salvo contraindicación médica)

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: La actividad recomendada para un paciente de 70 Kg de peso corporal medio, es de entre 90 MBq y 120 MBq.

Pacientes de edad avanzada: No se recomienda la adaptación.

En caso de Insuficiencia renal o Insuficiencia hepática, no hay necesidad de adaptar la actividad.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Edicis® en niños y adolescentes aún no han sido establecidas.

Dosimetría:

El tecnecio (99mTc) se produce por medio de un generador (99Mo/99mTc) y se desintegra con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de vida media de 6,02 horas a tecnecio (Tc-99) que, en vista de su larga vida media de 2,13 x 10⁵ años puede considerarse cuasi estable.

Los datos indicados a continuación son de ICRP (Comisión Internacional de Protección Radiológica, Publicación 106) y se calculan de acuerdo a los siguientes supuestos: la dosis efectiva se ha calculado utilizando las dosis absorbidas determinadas para cada órgano individual, teniendo en cuenta los factores de ponderación (la radiación y el tejido).

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 120 MBq para un adulto que pesa 70 Kg - con un bloqueo unilateral renal - es 1,19 mSv aguda.

Para una actividad administrada de 120 MBq, la dosis de radiación típica en los riñones órgano diana es de 24 mGy y la dosis de radiación típica de los órganos críticos, la vejiga y el útero, son 5,9 mGy y 0,78 mGy, respectivamente

Vía de Administración: Intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 1.2.0.0.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.

3.1.1.4. TARGRETIN® 75 mg, CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20062653
Radicado : 2014042639 / 2013058412
Fecha : 10/04/2014
Interesado : Ferrer Internacional S.A
Fabricante : Eisai Manufacturing Limited.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de bexaroteno.

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas.

Indicaciones: Targretin cápsulas está indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al bexaroteno o a alguno de los excipientes del producto.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de control de natalidad.
- Historial de pancreatitis.
- Hipercolesterolemia incontrolada.
- Hipertigliceridemia incontrolada.

- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

Precauciones y Advertencias:

General: Targretin cápsulas se empleará con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides. No se han observado casos clínicos de reactividad cruzada. Los pacientes que estén recibiendo bexaroteno no deberán donar sangre. El hidroxianisol butilado, un ingrediente de Targretin, es irritante para las membranas mucosas, por lo que las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

Lípidos: En estudios clínicos se ha identificado la hiperlipidemia como un efecto asociado al uso de bexaroteno. Deberán realizarse determinaciones de lípidos en sangre (triglicéridos y colesterol) en ayunas antes de comenzar el tratamiento de bexaroteno, y a intervalos semanales hasta establecer la respuesta lipídica al bexaroteno, lo que normalmente se da de dos a cuatro semanas más tarde, y posteriormente a intervalos como mínimo de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento antilipídico y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día de bexaroteno a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento. Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. En cambio, la administración concomitante de gemfibrozilo produjo importantes aumentos de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno, por lo que no se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Las elevaciones de colesterol en suero se manejarán según la práctica médica actual.

Pancreatitis: en estudios clínicos se ha comunicado pancreatitis aguda asociada a elevaciones de triglicéridos en suero en ayunas. Los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis 4 (p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática) no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH): Se han informado elevaciones de la PFH asociadas al uso de bexaroteno. Según los datos de ensayos clínicos todavía en curso, la elevación de las PFH se resolvió en un período de un mes en el 80% de los pacientes tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Hay que obtener las PFH basales, y vigilarlas atentamente cada semana durante el primer mes y después una vez todos los meses. Se sopesará el suspender o interrumpir el tratamiento de bexaroteno si los resultados de la prueba son más del triple del límite superior de los valores normales para GOT/AST, GPT/ALT, o bilirrubina.

Alteraciones de la prueba de función tiroidea: Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en pacientes que reciben bexaroteno, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T4]) y la hormona estimulante del tiroides (HST). Se deben obtener pruebas iniciales de la función tiroidea y posteriormente vigilarla al menos cada mes durante el tratamiento y según lo indique la aparición de síntomas consistentes con hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo sintomático en tratamiento con bexaroteno han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, resolviéndose sus síntomas.

Leucopenia: Se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La mayoría de los casos se resolvió tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. La determinación del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses.

Anemia: Se ha informado de anemia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La determinación de la hemoglobina deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses. Los descensos de hemoglobina se manejarán conforme a la práctica médica actual.

Opacidad del cristalino: Tras el tratamiento con bexaroteno, se observó que algunos pacientes mostraban opacidad del cristalino no detectada anteriormente o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no pareció haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultades visuales deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

Suplementos de vitamina A: Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja a los pacientes limitar los suplementos de vitamina A a $\leq 15,000$ UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus: Se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes potenciadores de la secreción de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidindionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglicemia. No se han comunicado casos de hipoglicemia asociados al uso de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidad: El uso de algunos retinoides se ha asociado con fotosensibilidad. Se recomendará a los pacientes que reduzcan al mínimo su exposición al sol y eviten las lámparas de luz ultravioleta durante el tratamiento con bexaroteno, ya que datos in vitro indican que el bexaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

Anticonceptivos orales: El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

El tratamiento con bexaroteno será iniciado y mantenido únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con LCCT.

La dosis inicial recomendada es de $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. Las cápsulas de Targretin se tomarán en dosis única oral diaria con una comida. Los cálculos de la dosis inicial conforme al área de superficie corporal son los siguientes:

Nivel de la dosis inicial ($300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$)		Número de cápsulas de Targretin de 75 mg
Superficie Corporal (m^2)	Dosis diaria total ($\text{mg}/\text{día}$)	
0,88 – 1,12	300	4
1,13 - 1,37	375	5
1,38 - 1,62	450	6

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 20 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

1,63 - 1,87	525	7
1,88 - 2,12	600	8
2,13 - 2,37	675	9
2,38 - 2,62	750	10

Directrices para modificar la dosis: El nivel de dosificación de 300 mg/m²/día podrá modificarse a 200 mg/m²/día, luego a 100 mg/m²/día o incluso suspenderse temporalmente, si es necesario debido a la aparición de la toxicidad. Una vez controlada la toxicidad, las dosis podrán modificarse de nuevo con cuidado de manera ascendente. Con una supervisión clínica apropiada, algunos pacientes podrán beneficiarse de dosis superiores a 300 mg/m²/día. No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/m²/día en pacientes con LCCT. En ensayos clínicos, se administró bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas a pacientes con LCCT. El tratamiento se prolongará mientras beneficie al paciente.

Uso en niños y adolescentes: No se han estudiado la seguridad y la eficacia clínicas del bexaroteno en la población pediátrica (de menos de 18 años de edad) por lo que este producto no se utilizará en la población pediátrica hasta no tener más datos.

Uso en ancianos: Del número total de pacientes con LCCT en estudios clínicos, un 61% tenía más de 60 años, siendo un 30% mayor de 70 años. No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes mayores de 70 años y los más jóvenes, pero no se puede descartar una sensibilidad mayor al bexaroteno entre algunas de las personas de más edad. En estas últimas deberá emplearse la dosis normal

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. Los datos farmacocinéticos clínicos indican que la eliminación urinaria del bexaroteno y sus metabolitos es una ruta de excreción menos importante para el bexaroteno. En todos los pacientes evaluados, el aclaramiento renal calculado de bexaroteno fue de menos de 1 ml/minuto. En vista de los datos limitados, se vigilará muy de cerca a los pacientes con insuficiencia renal mientras reciben el tratamiento de bexaroteno.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Efectos de otras sustancias sobre el bexaroteno:

No se han realizado estudios formales para evaluar las interacciones farmacológicas con bexaroteno. Sobre la base del metabolismo oxidante del bexaroteno por el

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 21 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración simultánea con otros sustratos CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir, en teoría, un aumento de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Además, la administración simultánea con otros inductores CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden producir en teoría una reducción de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Se aconseja precaución en caso de combinarlo con sustratos de CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho, es decir, agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) al igual que con citotóxicos metabolizados por CYP3A4, es decir, ciclofosfamida, etopósido, finasteride, ifosfamida, tamoxifeno, alcaloides de la vinca.

Un análisis poblacional de concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con LCCT indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo ocasionó importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En condiciones parecidas, las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina o levotiroxina. No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno.

Efectos del bexaroteno en otras sustancias: existen indicios de que el bexaroteno puede inducir CYP3A4, por lo que la administración repetida de bexaroteno puede provocar una auto-inducción de su metabolismo y, especialmente a dosis superiores a 300 mg/m²/día, puede incrementarse la tasa metabólica y reducirse las concentraciones plasmáticas de otras sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4, como tamoxifeno. Por ejemplo, el bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Efectos Adversos: La seguridad del bexaroteno se ha examinado en estudios clínicos de 193 pacientes con LCCT que recibieron bexaroteno hasta un máximo de 118 semanas y en 420 pacientes de cáncer, sin LCCT, en otros estudios.

En 109 pacientes con LCCT tratados a la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron hiperlipemia (triglicéridos primariamente elevados) (74%), hipotiroidismo (29%), hipercolesterolemia (28%), cefalea (27%), leucopenia (20%), prurito (20%), astenia (19%), erupción (16%), dermatitis exfoliativa (15%) y dolor (12%).

Durante los estudios clínicos en pacientes con LCCT (N=109) tratados con la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día se comunicaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Leucopenia

Frecuentes: Reacción parecida a linfoma, linfadenopatía, anemia hipocrómica

Poco frecuentes: Discrasia sanguínea, púrpura, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación, anemia, trombocitopenia, trombocitemia, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis.

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: Hipotiroidismo

Frecuentes: Afección tiroidea

Poco frecuentes: Hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipemia, hipercolesterolemia

Frecuentes: Aumento de peso, incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia

Poco frecuentes: Gota, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno uréico en sangre (BUN), descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, hipostesia, insomnio

Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia, depresión, agitación.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.2., en el sentido de allegar carta de respuesta emitida por el área médica de Ferrer Internacional S.A. en la cual trata de cada uno de los aspectos cuestionados los cuales son:

1. Datos de supervivencia global
2. Calidad de vida

3. Tiempo de respuesta
4. Tiempo de progresión del tumor
5. Tiempo de duración de la respuesta

Como soporte de dicho escrito, se allega cada apartado de los estudios descritos. Aclarando de manera respetuosa que el nombre de cada anexo hace referencia a su ubicación dentro de los estudios referenciados en el documentó y los números de folio en los cuales se encuentra.

Considerando que los estudios clínicos realizados para el producto soportan de manera solida cada uno de los aspectos solicitados.

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 la argumentación presentada no es suficiente para determinar la verdadera utilidad y seguridad del producto en la indicación propuesta, dado que se limita a interpretar los datos clínicos previamente presentados en estudios anteriores sin allegar nueva evidencia clínica como se solicitó mediante Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.2.

3.1.1.5. BEXTRA® 40 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20076236
Radicado : 2014048077
Fecha : 25/04/2014
Fabricante : Pharmacia and Upjohn Company
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 42,36 mg de parecoxib sódico equivalente a 40 mg de parecoxib, para reconstitución con 2 mL de solvente. Después de reconstituido, la concentración final de parecoxib es 20 mg/mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Parecoxib está indicado para manejo del dolor agudo, para prevenir o reducir el dolor postoperatorio o para ser usado concomitantemente con analgésicos opioides para reducir la dosis de estos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto. Pacientes con reacciones alérgicas a sulfonamidas, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los COXIBs. Parecoxib se contraindica después de cirugía de injerto de bypass coronario. Insuficiencia hepática severa. Bronco espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Enfermedad cerebro vascular.

Precauciones: Parecoxib, igual que todos los AINEs y COXIBs, se asocia con aumento del riesgo de eventos adversos trombóticos y reacciones cutáneas serias. Puede presentarse hipotensión severa. Pacientes recibiendo warfarina o medicamentos similares deben ser cuidadosamente controlados. Pacientes con edema preexistente o con condición que predisponga a la retención de líquidos. Pacientes con deshidratación.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Iniciar el tratamiento con la dosis más baja. La duración máxima del tratamiento debe ser 7 días. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Interrumpir el tratamiento ante la aparición de salpullido, lesiones mucosas o signos de hipersensibilidad. Evitar la utilización concomitante con otros AINEs no específicos. No utilizar vías de administración diferentes a la IM o IV.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas más frecuentes: Eventos que ocurren $\geq 10\%$: Náusea. Eventos que ocurren $\geq 1\%$ y $< 10\%$: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómito, edema periférico, osteítis alveolar, mareo, insomnio, oliguria, aumento de la sudoración, prurito. Hipotensión.

Interacciones: Parecoxib tiene metabolismo hepático extenso que incluye las isoenzimas de P450 3A4 y 2C9 y vías no dependientes de la P450 (glucuronidación). La administración concomitante de parecoxib con inhibidores de 3A4 y 2C9 puede producir aumento de la AUC de parecoxib. Cuando se coadministra con fluconazol, deberá utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib. La inhibición de prostaglandinas puede inhibir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA). Los AINEs pueden reducir el efecto natri

urético de furosemida y tiazidas. En pacientes que reciben litio deberán controlarse las concentraciones séricas de litio cuando se inicie o cambie el tratamiento con parecoxib.

Dosificación y Grupo Etario: Parecoxib puede administrarse IV o IM como una sola dosis o dosis múltiples de manera regular, cada 6 o 12 horas según se requiera. Después del inicio del tratamiento, debe ajustarse la dosis con base en la respuesta del paciente. Parecoxib no está indicado en niños

Vía de Administración: Intravenosa, intramuscular.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia (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 vial contiene 42,36 mg de parecoxib sódico equivalente a 40 mg de parecoxib, para reconstitución con 2 mL de solvente. Después de reconstituido, la concentración final de parecoxib es 20 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones: Parecoxib está indicado en el manejo a corto plazo del dolor agudo posoperatorio en adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al parecoxib o a cualquier otro ingrediente del producto. Pacientes con reacciones alérgicas a sulfonamidas, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los COXIBs. Parecoxib se contraindica después de cirugía de injerto de bypass coronario. Insuficiencia hepática severa. Bronco espasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Enfermedad cerebro vascular. Tercer trimestre de embarazo

Precauciones: Parecoxib, igual que todos los AINEs y COXIBs, se asocia con aumento del riesgo de eventos adversos trombóticos y reacciones cutáneas serias. Puede presentarse hipotensión severa. Pacientes recibiendo warfarina o medicamentos similares deben ser cuidadosamente controlados. Pacientes con edema preexistente o con condición que predisponga a la retención de líquidos. Pacientes con deshidratación.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<30\text{mL}/\text{min}$). Insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Iniciar el tratamiento con la dosis más baja. La duración máxima del tratamiento debe ser 7 días. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Interrumpir el tratamiento ante la aparición de salpullido, lesiones mucosas o signos de hipersensibilidad. Evitar la utilización concomitante con otros AINEs no específicos. No utilizar vías de administración diferentes a la IM o IV.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas más frecuentes: Eventos que ocurren $\geq 10\%$: Náusea. Eventos que ocurren $\geq 1\%$ y $< 10\%$: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómito, edema periférico, osteítis alveolar, mareo, insomnio, oliguria, aumento de la sudoración, prurito. Hipotensión.

Interacciones: Parecoxib tiene metabolismo hepático extenso que incluye las isoenzimas de P450 3A4 y 2C9 y vías no dependientes de la P450 (glucuronidación). La administración concomitante de parecoxib con inhibidores de 3A4 y 2C9 puede producir aumento de la AUC de parecoxib. Cuando se coadministra con fluconazol, deberá utilizarse la dosis más baja recomendada de parecoxib. La inhibición de prostaglandinas puede inhibir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA). Los AINEs pueden reducir el efecto natri urético de furosemida y tiazidas. En pacientes que reciben litio deberán controlarse las concentraciones séricas de litio cuando se inicie o cambie el tratamiento con parecoxib.

Dosificación y Grupo Etario: Parecoxib puede administrarse IV o IM como una sola dosis o dosis múltiples de manera regular, cada 6 o 12 horas según se requiera. Después del inicio del tratamiento, debe ajustarse la dosis con base en la respuesta del paciente. Parecoxib no está indicado en niños

Vía de Administración: Intravenosa, intramuscular.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

Por último, la Sala recomienda retirar el principio activo parecoxib de la Norma Farmacológica 6: “Retirados de la norma”

3.1.1.6. OLYSIO®

Expediente : 20075929
Radicado : 2014044726
Fecha : 28/04/2014
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Janssen Cilag S.p.A.

Composición: Cada cápsula contiene sal sódica de simeprevir equivalente a 150 mg de simeprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Simeprevir está indicado para el tratamiento de hepatitis crónica C (CHC) infección genotipo 1 o genotipo 4, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) con o sin co-infección por el virus 1 de la inmunodeficiencia humana (HIV 1) quienes son pacientes sin tratamiento previo o que han fracasado en terapia de Interferón previa (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina

Contraindicaciones: Las contraindicaciones a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir.

Precauciones:

Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Consultar a la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el tratamiento y pos tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Un riesgo al recién nacido/lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende/abstiene de la terapia con Simeprevir, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias:

Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio™. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio™. Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Simeprevir debe ser prescrita en combinación tanto con peginterferón alfa y ribavirina. La información para prescribir para peginterferón alfa y ribavirina debe por lo tanto ser consultada antes de iniciar la terapia con Simeprevir.

Las Advertencias y Precauciones relacionadas a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir. Los pacientes femeninos con potencial de criar y pacientes masculinos con compañeras con potencial de criar deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento con Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y después de completarlo por una

duración que esté especificada en la información para prescribir para ribavirina. La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Reacciones adversas: Simeprevir debe ser administrado con peginterferón alfa y ribavirina. Consultar la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina respecto a sus reacciones adversas respectivas. La Tabla 3 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada (\geq Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Simeprevir de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4¹) Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	SIMEPREVIR + Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Placebo + Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Estreñimiento ²	2 (0.3%)	2 (0.5%)
Trastornos hepato biliares		
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)	9 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁴	59 (7.6%)	15 (3.8%)
Prurito ⁵	24 (3.1%)	3 (0.8%)
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)	0 (0.0%)

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.
² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.
³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosea, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea toxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.
⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.
⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

Interacciones: La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (≥ 18 años): La dosis recomendada de Simeprevir es de 150 mg una vez al día por 12 semanas, tomada con alimento. En todos los pacientes, el tratamiento con Simeprevir se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse por 12 semanas. Se deben evaluar las concentraciones de RNA del Virus de la Hepatitis C (HCV) a la semana 4 del tratamiento para determinar la duración del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva entidad química
- Inclusión en normas farmacológicas
- Inserto e Información para prescribir versión 2, enero de 2014
- Protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002

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

Composición: Cada cápsula contiene sal sódica de simeprevir equivalente a 150 mg de simeprevir.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Simeprevir está indicado para el tratamiento de hepatitis crónica C (CHC) infección genotipo 1 o genotipo 4, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) con o sin co-infección por el virus 1 de la inmunodeficiencia humana (HIV 1) quienes son pacientes sin tratamiento previo o que han fracasado en terapia de Interferón previa (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.

Contraindicaciones: Las contraindicaciones a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir.

Precauciones:

Las concentraciones de RNA de HCV se deberán monitorear a las semanas 4 y 12 y según esté indicado clínicamente. Se recomienda usar un ensayo cuantitativo sensible para RNA de HCV para el monitoreo de las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 32 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Consultar en una información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina para los requerimientos de análisis de laboratorio iniciales, en el tratamiento y pos tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo enzimas hepáticas y bilirrubina), y requerimientos de prueba de embarazo.

La seguridad y eficacia de Simeprevir no ha sido estudiada en pacientes que han fracasado con terapia previa con Simeprevir u otros antivirales de acción directa contra HCV.

Los datos clínicos son insuficientes para soportar el uso de Simeprevir en pacientes con genotipos HCV 2, 3, 5 o 6. La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección por HCV en pacientes co-infectados con HBV, no ha sido estudiada.

La seguridad y eficacia de Simeprevir solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina no ha sido estudiada en pacientes con trasplante de órganos.

Un riesgo al recién nacido/lactante que no se puede excluir. Se debe tomar una decisión si se suspende la lactancia o se suspende/abstiene de la terapia con Simeprevir, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Advertencias:

Usar las medidas adecuadas para protección solar durante el tratamiento con Olysio[®]. Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de dispositivos de bronceado durante el tratamiento con Olysio[®]. Simeprevir NO se debe administrar como monoterapia. Simeprevir debe ser prescrita en combinación tanto con peginterferón alfa y ribavirina. La información para prescribir para peginterferón alfa y ribavirina debe por lo tanto ser consultada antes de iniciar la terapia con Simeprevir.

Las Advertencias y Precauciones relacionadas a peginterferón alfa y ribavirina también aplican al tratamiento de combinación con Simeprevir. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con compañeras en edad fértil deben usar dos formas efectivas anticonceptivas durante el tratamiento con Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y después de completar el tratamiento por una duración que esté especificada en la información para prescribir para ribavirina. La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A)

no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Reacciones adversas: Simeprevir debe ser administrado con peginterferón alfa y ribavirina. Consultar la información para prescribir de peginterferón alfa y ribavirina respecto a sus reacciones adversas respectivas.

La Tabla 3 enlista las reacciones adversas de gravedad al menos moderada (\geq Grado 2) reportadas en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Simeprevir de 150 mg una vez al día o el placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los 3 estudios de Fase 3 combinados (Estudios C208, C216 y HPC3007). Las reacciones adversas se enlistan por clase de órgano o sistema (SOC) y frecuencia. No se identificaron reacciones adversas adicionales en los otros estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones Adversas de Gravedad al Menos Moderada (Grados 2 a 4¹) Reportadas en Pacientes Adultos con Infección por HCV Genotipo 1 (Estudios de Fase 3 Acumulados C208, C216 y HPC3007; Primeras 12 Semanas de Tratamiento; Análisis en Población con Intención de Tratar)

Clase de Órgano o Sistema, Término Agrupado	SIMEPREVIR + Peginterferón alfa + Ribavirina N=781 n (%)	Placbo + Peginterferón alfa + Ribavirina N=397 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Estreñimiento ²	2 (0.3%)	2 (0.5%)
Trastornos hepatobiliares		
Bilirrubina elevada en sangre ³	42 (5.4%)	9 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁴	59 (7.6%)	15 (3.8%)
Prurito ⁵	24 (3.1%)	3 (0.8%)
Reacción de fotosensibilidad ⁶	6 (0.8%)	0 (0.0%)

¹ De acuerdo con la escala de graduación de toxicidad de la OMS.
² Término agrupado 'estreñimiento' incluyó el término preferente estreñimiento.
³ Término agrupado 'bilirrubina elevada en sangre' incluyó los términos preferentes bilirrubina conjugada elevada, bilirrubina elevada en sangre, bilirrubina no conjugada elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
⁴ El término agrupado 'erupción' incluyó los términos preferentes ampolla, erupción medicamentosa, eritema, eritema del párpado, erupción exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosea, erupción polimorfa por la luz solar, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación de la piel, irritación de la piel, reacción cutánea, erupción cutánea toxica, erupción umbilical y erupción vasculítica.
⁵ Término agrupado 'prurito' incluyó los términos preferentes prurito en el párpado, prurigo, prurito y prurito generalizado.
⁶ Término agrupado 'reacción de fotosensibilidad' incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

Interacciones: La co-administración de Simeprevir con sustancias que inducen o inhiben moderadamente o fuertemente al citocromo P450 3A (CYP3A) no está recomendada ya que esto puede dar lugar a una exposición significativamente más baja o mayor de Simeprevir, respectivamente.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (≥ 18 años): La dosis recomendada de Simeprevir es de 150 mg una vez al día por 12 semanas, tomada con alimento. En todos los pacientes, el tratamiento con Simeprevir se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y administrarse por 12 semanas. Se deben evaluar las concentraciones de RNA del Virus de la Hepatitis C (HCV) a la semana 4 del tratamiento para determinar la duración del tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

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

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto y la Información para Prescribir a lo conceptuado en el presente concepto y reenviar los documentos para su evaluación.

3.1.1.7. ESBRIET®

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

Composición: Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

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

Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

- Función hepática:

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

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST:

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es

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

- Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:

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

- Mareos:

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

- Cansancio:

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

- Pérdida de peso:

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

- Embarazo:

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

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

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

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

- Lactancia:

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

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

- Fertilidad:

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

Reacciones Adversas:

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

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

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

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Esbriet a la dosis recomendada de

2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [*Muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia, disgeusia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Cansancio
Frecuentes:	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Quemaduras solares

Interacciones:

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

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

- Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2:

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

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

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

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

- Tabaco e inductores de CYP1A2:

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

relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirfenidona.

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

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

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

Posología

- Adultos:

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos secundarios gastrointestinales:

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

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:

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

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática:

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

- Poblaciones especiales:

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

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se

recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos. Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

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

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

Forma de administración:

Esbriet debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 35 de 2013, numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de:

- Evaluación Farmacológica.
- Concepto como nueva entidad química para efectos de la protección de datos según Decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en normas farmacológicas sólo a partir del otorgamiento del registro sanitario.
- Inserto V1. Feb 2011

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.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 44 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

**3.1.1.8. ARAKOR® 60mg
ARAKOR® 120 mg**

Expediente : 20063491
Radicado : 2013068495/2014046068
Fecha : 21/04/2014
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Boryung Pharmaceutical Co Ltd.

Composición:

Cada tableta de 60 mg contiene Fimasartan potásico trihidrato equivalente a 60 mg de Fimasartan

Cada tableta de 120 mg contiene Fimasartan potásico trihidrato equivalente a 120 mg de Fimasartan

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Arakor® es un bloqueador del receptor angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Contraindicaciones: Sujetos que tienen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes con hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia renal (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia hepática (no existe experiencia en esta población de pacientes). Obstrucción hepatobiliar. Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa de LAPP, o malabsorción de glucosa-galactosa (Arakor® contiene lactosa)

Precauciones:

- Hiperpotasemia
- Hipertensión renovascular
- Inhibición doble del sistema de renina-angiotensina.
- Hipotensión sintomática transitoria
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos.

- Reducción excesiva de la presión sanguínea.
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas.
- Estenosis de la válvula.

Advertencias:

- Toxicidad fetal
- Insuficiencia renal
- Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos

Reacciones adversas:

La tabla resume las reacciones adversas (aquellos eventos adversos considerados como definitivamente relacionados o posiblemente relacionados con Arakor®), que fueron reportados en los estudios clínicos de Arakor®

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia ²	Síntomas
Sistema nervioso central	Frecuentes	Cefalea, mareos
	No frecuentes	Síncope, sedación, migraña
Trastornos gastrointestinales	No frecuentes	Dispepsia, vómito, náusea, dolor en abdomen superior
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	No frecuentes	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Alteraciones del laboratorio clínico	No frecuentes	Aumento de ALT ³ , Aumento de AST ⁴ , trombocitopenia, aumento de CPK en sangre ⁵ .
Trastornos respiratorios, mediastinales y torácicos.	No frecuentes	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No frecuentes	Calambres musculares, rigidez musculoesquelética
Piel y tejido subcutáneo	No frecuentes	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	No frecuentes	Bochornos
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias	No frecuentes	Disfunción eréctil

1) Eventos adversos cuya relación a ARAKOR® era segura, probable o posible.
Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 46 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- 2) Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raros $< 1/10,000$; se desconoce (no fue posible estimar con la información disponible).
 - 3) ALT: alanina aminotrasferrasa;
 - 4) AST: Aspartato aminotrasferrasa;
- CPK: creatina fosfoquinasa

Interacciones:

- Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:

El potasio sérico puede ser incrementado por Arakor[®] y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, cuando es co-administrado con diuréticos ahorradores de potasio (tales como espinorolactona), suplementos de potasio, sales alternativas que contienen potasio y fármacos que aumentan el potasio sérico (tales como la heparina).

- Litio:

Se han reportado incrementos reversibles en los niveles de litio sérico, cuando es utilizado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que dichas reacciones han sido reportadas muy raramente con los antagonistas de los receptores de angiotensina II cuando fueron co-administrados con litio. No obstante que la co-administración de litio con Arakor[®] no está generalmente recomendada, en caso de ser necesario deberán monitorearse estrechamente los niveles de litio.

- Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES):

Cuando algún AINE (tales como aspirina, inhibidores de la COX-2) son co-administrados, puede reducirse el efecto reductor de la presión sanguínea de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Se ha reportado el deterioro de la insuficiencia renal (llevando a la insuficiencia renal aguda, aunque es reversible), cuando un antagonista de los receptores de angiotensina II es co-administrado con un inhibidor de la COX en algunos sujetos con insuficiencia renal (por ejemplo los pacientes deshidratados y los pacientes adultos mayores con insuficiencia renal). Por lo tanto se requiere precaución cuando se co-administran los AINES con Arakor[®], especialmente en sujetos adultos mayores. Se requiere la hidratación adecuada en estos casos y la función renal debe ser vigilada estrechamente.

- Hidroclorotiazida

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor® e hidroclorotiazida, cuando fueron administrados concomitantemente.

- Amlodipino

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor® y amlodipino cuando fueron administrados concomitantemente.

- Ketoconazol

La exposición sistémica de Arakor®, medida por medio del área por debajo de la curva de concentración versus tiempo (AUC), fue incrementada en aproximadamente dos veces cuando fue co-administrada con ketoconazol. Se requiere precaución cuando se co-administre Arakor® con ketoconazol.

- Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1

Arakor® es un sustrato para OAT1 y OATP1B1. Cuando se co-administro Arakor® con rifampicina (inhibidor del OATP1B1), el AUC de Arakor® se incrementó en aproximadamente 4.6 veces. Por lo tanto, no está recomendada la co-administración de Arakor® con rifampicina. Cuando es co-administrada con otros inhibidores del transportador OATP1B1 (tales como ciclosporina), la exposición sistémica de Arakor® puede incrementarse, por lo que se requiere precaución.

- Warfarina

La farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina no fueron afectadas de manera significativa cuando se administró concomitantemente con Arakor®.

- Atorvastatina

El AUC de atorvastatina y de su metabolito activo no fueron afectados por la co-administración de Arakor®. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de atorvastatina y de su metabolito activo fueron incrementadas en 1.9 y 2.5 veces, respectivamente.

- Digoxina

La farmacocinética y la depuración de creatinina de la digoxina no fue afectada por la co-administración de Arakor®. La C_{max} de la digoxina se incrementó en 30%. Puede

ser necesario el monitoreo estrecho del nivel de digoxina cuando es co-administrada con Arakor[®].

- Otras interacciones medicamentosas

Arakor[®] no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450.

Dosificación y grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Arakor[®] es de 60 mg una vez al día, con o sin alimentos. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada con 60 mg, la dosis de Arakor[®] puede ser incrementada a 120 mg una vez al día. Siempre que sea posible, se recomienda que Arakor[®] sea ingerida a la misma hora del día (por ejemplo, en las mañanas)

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001371 generado por el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.1.1.1., con lo relacionado con los estudios clínicos adicionales realizados a más largo plazo que permitan evaluar la efectividad y seguridad del producto frente a otros similares incluyendo el impacto en desenlaces cardiovasculares y cerebro vasculares, se hacen las siguientes aclaraciones:

- El plan de investigación de Fimasartán reúne las condiciones y provee la información de eficacia y seguridad establecida por ICH, FDA y EMA, como suficiente para la aprobación de un medicamento que al producir un grado definido de control de la hipertensión arterial, puede influir favorablemente en la ocurrencia de desenlaces cardiovasculares en el largo plazo.
- Por lo anterior no sería necesario allegar estudios clínicos adicionales realizados a más largo plazo.

Adicionalmente el interesado solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para el principio activo Famasartán correspondiente al producto de la referencia.
- Declarar el principio activo Famasartán nueva entidad química.
- Solicitud de protección de datos según decreto 2085 de 2002 al principio activo Famasartán.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Información para prescribir e inserto versión 01-Junio de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y las argumentaciones presentadas para dar respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 42 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 información:

Composición:

Cada tableta de 60 mg contiene Fimasartan potásico trihidrato equivalente a 60 mg de Fimasartan.

Cada tableta de 120 mg contiene Fimasartan potásico trihidrato equivalente a 120 mg de Fimasartan.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Arakor[®] es un bloqueador del receptor angiotensina II (ARB) indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica.

Contraindicaciones: Sujetos que tienen hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes con hemodiálisis (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia renal (no existe experiencia en esta población de pacientes). Insuficiencia hepática (no existe experiencia en esta población de pacientes). Obstrucción hepatobiliar. Pacientes con trastornos genéticos tales como intolerancia a la galactosa, deficiencia de galactosa de LAPP, o malabsorción de glucosa-galactosa (Arakor[®] contiene lactosa)

Precauciones:

- **Hiperpotasemia.**

- Hipertensión renovascular
- Inhibición doble del sistema de renina-angiotensina.
- Hipotensión sintomática transitoria.
- Hipotensión durante la anestesia y procedimientos quirúrgicos.
- Reducción excesiva de la presión sanguínea.
- Efectos sobre conducción de vehículos y la operación de máquinas.
- Estenosis de la válvula.

Advertencias:

- Toxicidad fetal.
- Insuficiencia renal.
- Hipotensión y desequilibrio de líquidos y electrolitos.
- **No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.**

Reacciones adversas:

La tabla resume las reacciones adversas (aquellos eventos adversos considerados como definitivamente relacionados o posiblemente relacionados con Arakor[®]), que fueron reportados en los estudios clínicos de Arakor[®]

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia ²	Síntomas
Sistema nervioso central	Frecuentes	Cefalea, mareos
	No frecuentes	Síncope, sedación, migraña
Trastornos gastrointestinales	No frecuentes	Dispepsia, vómito, náusea, dolor en abdomen superior
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	No frecuentes	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Alteraciones del laboratorio clínico	No frecuentes	Aumento de ALT ³ , Aumento de AST ⁴ , trombocitopenia, aumento de CPK en sangre ⁵ .
Trastornos respiratorios, mediastinales y torácicos.	No frecuentes	Tos
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	No frecuentes	Calambres musculares, rigidez músculo-esquelética

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 51 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Piel y tejido subcutáneo	No frecuentes	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	No frecuentes	Bochornos
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias	No frecuentes	Disfunción eréctil

- 5) Eventos adversos cuya relación a ARAKOR[®] era segura, probable o posible.
 - 6) Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raros $< 1/10,000$); se desconoce (no fue posible estimar con la información disponible).
 - 7) ALT: alanina aminotrasfersa;
 - 8) AST: Aspartato aminotrasferasa;
- CPK: creatina fosfoquinasa

Interacciones:

- Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:

El potasio sérico puede ser incrementado por Arakor[®] y otros fármacos que ejercen efectos sobre el sistema de renina-angiotensina, cuando es co-administrado con diuréticos ahorradores de potasio (tales como espinorolactona), suplementos de potasio, sales alternativas que contienen potasio y fármacos que aumentan el potasio sérico (tales como la heparina).

- Litio:

Se han reportado incrementos reversibles en los niveles de litio sérico, cuando es utilizado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que dichas reacciones han sido reportadas muy raramente con los antagonistas de los receptores de angiotensina II cuando fueron co-administrados con litio. No obstante que la co-administración de litio con Arakor[®] no está generalmente recomendada, en caso de ser necesario deberán monitorearse estrechamente los niveles de litio.

- Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES):

Cuando algún AINE (tales como aspirina, inhibidores de la COX-2) son co-administrados, puede reducirse el efecto reductor de la presión sanguínea de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Se ha reportado el deterioro de la insuficiencia renal (llevando a la insuficiencia renal aguda, aunque es reversible), cuando un antagonista de los receptores de angiotensina II es co-administrado con un inhibidor de la COX en algunos sujetos con insuficiencia

renal (por ejemplo los pacientes deshidratados y los pacientes adultos mayores con insuficiencia renal). Por lo tanto se requiere precaución cuando se co-administran los AINEs con Arakor[®], especialmente en sujetos adultos mayores. Se requiere la hidratación adecuada en estos casos y la función renal debe ser vigilada estrechamente.

- Hidroclorotiazida

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor[®] e hidroclorotiazida, cuando fueron administrados concomitantemente.

- Amlodipino

No se encontró una interacción farmacocinética importante entre Arakor[®] y amlodipino cuando fueron administrados concomitantemente.

- Ketoconazol

La exposición sistémica de Arakor[®], medida por medio del área por debajo de la curva de concentración versus tiempo (AUC), fue incrementada en aproximadamente dos veces cuando fue co-administrada con ketoconazol. Se requiere precaución cuando se co-administre Arakor[®] con ketoconazol.

- Rifampicina u otros inhibidores del transportador OATP1B1

Arakor[®] es un sustrato para OAT1 y OATP1B1. Cuando se co-administro Arakor[®] con rifampicina (inhibidor del OATP1B1), el AUC de Arakor[®] se incrementó en aproximadamente 4.6 veces. Por lo tanto, no está recomendada la co-administración de Arakor[®] con rifampicina. Cuando es co-administrada con otros inhibidores del transportador OATP1B1 (tales como ciclosporina), la exposición sistémica de Arakor[®] puede incrementarse, por lo que se requiere precaución.

- Warfarina

La farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina no fueron afectadas de manera significativa cuando se administró concomitantemente con Arakor[®].

- Atorvastatina

El AUC de atorvastatina y de su metabolito activo no fueron afectados por la co-administración de Arakor[®]. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de atorvastatina y de su metabolito activo fueron incrementadas en 1.9 y 2.5 veces, respectivamente.

- Digoxina

La farmacocinética y la depuración de creatinina de la digoxina no fue afectada por la co-administración de Arakor[®]. La C_{max} de la digoxina se incrementó en 30%. Puede ser necesario el monitoreo estrecho del nivel de digoxina cuando es co-administrada con Arakor[®].

- Otras interacciones medicamentosas

Arakor[®] no inhibe ni induce a las enzimas del CYP450.

Dosificación y grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Arakor[®] es de 60 mg una vez al día, con o sin alimentos. Si la presión sanguínea no es adecuadamente controlada con 60 mg, la dosis de Arakor[®] puede ser incrementada a 120 mg una vez al día. Siempre que sea posible, se recomienda que Arakor[®] sea ingerida a la misma hora del día (por ejemplo, en las mañanas)

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir y el inserto para los productos de la referencia, en el sentido de incluir en el ítem de Advertencias: “No administrar en combinación con Aliskireno en pacientes diabéticos y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.”

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.

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo Fimasartan como nueva entidad química, la Sala considera que no encuentra mérito para la misma, por cuanto las modificaciones moleculares realizadas a moléculas estructuralmente conocidas, no introducen a cambios significativos a nivel farmacoterapéutico.

3.1.1.9. SIRTURO®

Expediente : 20068129
Radicado : 2013118922/2014043686
Fecha : 14/04/2014
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Kemwell Biopharma Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de bedaquilina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Sirturo® está indicado en adultos (≥ 18 años) como parte de la terapia combinada para la tuberculosis (TB) pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* multifármacorresistente

Contraindicaciones: No se conoce ninguna.

Precauciones: No se han establecido la seguridad y eficacia de Sirturo® para el tratamiento de la infección latente debida a *Mycobacterium tuberculosis*. No se han establecido la seguridad y eficacia de Sirturo® para el tratamiento de la TB sensible a medicamentos. Además, no existen datos clínicos sobre el tratamiento de la TB extrapulmonar (por ejemplo, sistema nervioso central) con Sirturo®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Sirturo® en estos casos.

Advertencias:

- Seguridad cardiovascular:

Durante los estudios clínicos con Sirturo®, se observó una prolongación del intervalo QTc. Debe obtenerse un ECG antes de y después del inicio de la terapia con Sirturo® para monitorear el intervalo QTc.

El tratamiento con Sirturo[®] debe suspenderse si el paciente desarrolla: Arritmia ventricular clínicamente significativa o Un intervalo QTcF de > 500 ms (confirmado con un ECG repetido)

- Seguridad hepática:

Se observaron aumentos de las transaminasas en los estudios clínicos durante la administración de Sirturo[®] con el régimen de base. Los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Si la TGO (AST o ALT) excede 5 veces el límite superior normal, el régimen debe ser revisado y Sirturo[®] y/o cualquier medicamento hepatotóxico de base deberán ser suspendidos.

Deben evitarse otros fármacos hepatotóxicos y la administración de alcohol durante el tratamiento con Sirturo[®], especialmente en los pacientes con reserva hepática disminuida.

Reacciones adversas:

Las RAM más frecuentes (> 10.0% de los pacientes) durante el tratamiento con Sirturo[®] en los estudios controlados fueron náusea, artralgia, cefalea, vómito y mareo.

Interacciones:

La enzima CYP3A4 es la principal isoenzima del CYP involucrada en el metabolismo *in vitro* de bedaquilina y en la formación del metabolito *N*-monodesmetilo (M2)

Dosificación y grupo etario: Pacientes mayores de 18 años: La dosis recomendada de Sirturo[®] para la MDR-TB es:

- Semanas 1 a 2: 400 mg (4 tabletas de 100 mg) una vez al día.
- Semanas 3 a 24: 200 mg (2 tabletas de 100 mg) 3 veces por semana (con al menos 48 horas entre dosis).

La duración total del tratamiento con Sirturo[®] es de 24 semanas. Sirturo[®] debe tomarse con alimentos.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001585, previa solicitud de plazo según Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.1.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002.
- Clasificación de bedaquilina como Nueva Entidad Química.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescribir e inserto versión Abril/2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que aún existe una importante incertidumbre sobre el balance riesgo/beneficio en la indicación propuesta, considerando los riesgos incrementados de morbilidad y mortalidad.

3.1.1.10. GIOTRIF®

Expediente : 20066634
Radicado : 2013102058/14035742/2014045282
Fecha : 2014/04/14-2014/04/16
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.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Giotrif® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o 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 dos primeras 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:

Se ha observado una mayor exposición de 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. Se recomienda un seguimiento más detallado 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).

Reacciones adversas:

- Diarrea
- Rash / Acné
- Estomatitis
- Alteración de las uñas

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 éstas u otras enzimas metabólicas. Por otra parte, Afatinib no inhibe ni induce las enzimas CYP450 por lo que resulta poco probable que se produzcan interacciones con otros fármacos que sí son sus sustratos.

La administración simultánea de ritonavir con Afatinib puede incrementar la exposición sistémica (ABC) de Afatinib en un 47.6% sin que se afecte el tmax.

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.

Dosificación y grupo etario: En 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 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-TKIs y que toleren bien la dosis de Afatinib de 40 mg.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.10., para continuar con la 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 recomienda negar el producto de la referencia por cuanto lo presentado no responde a las inquietudes emitidas mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.10., relacionadas con allegar estudios clínicos comparativos con fármacos

inhibidores de factor de crecimiento epidérmico que permitiera evaluar la verdadera utilidad del producto en el uso propuesto.

3.1.1.11. OPTYLINE PLUS

Expediente : 20075381
Radicado : 2014039256
Fecha : 04/04/2014
Interesado : LaFrancol S.A.S.
Fabricante : LaFrancol S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene: Vitamina C: 250 mg; Vitamina E: 200 UI; Zinc: 40 mg; Cobre: 1mg; Selenio:10 mcg; Luteína: 5 mg; Zeaxantina: 1mg; EPA: 176; DHA: 88mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Suplemento de vitaminas, minerales y omegas útil como coadyuvante para preservar la salud visual

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la fórmula

Precauciones y Advertencias: En la literatura existen reportes que la administración de vitamina C ha sido asociada con cálculos renales; la Vitamina E con fatiga, debilidad muscular, hipotiroidismo e incremento del riesgo de hemorragias; los carotenos con coloración amarilla de la piel; el Zinc con anemia y trastornos gástricos.

Reacciones adversas: En el estudio AREDS los eventos más frecuentemente reportados fueron los de coloración amarilla de la piel (8.3% en el grupo de Vitaminas Vs. 6.0% en el grupo control). Se debe precisar que el Optyline Plus no tiene beta carotenos, los cuales han sido reemplazados por los carotenoides luteína y zeaxantina

Interacciones: Ninguna conocida

Dosificación y Grupo Etario: La dosis es de una cápsula 2 veces al día. El grupo etario es principalmente la población mayor de 50 años

Vía de Administración: Oral

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 61 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Condición de Venta: Venta Libre

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

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 la información clínica allegada es insuficiente e inadecuada para demostrar la verdadera utilidad del producto en las indicaciones propuesta.

Adicionalmente, ésta Sala recomienda remitir el producto de la referencia a la Sala Especializada de Productos Naturales de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta su composición como suplemento de vitaminas y minerales.

3.1.1.12. BEPOTASTINA®

Expediente : 20067043
Radicado : 2013105699/14038866/2014048571
Fecha : 2014/04/24-2014/04/25
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda

Composición: Cada 1 mL contiene bepotastina besilato 15,00 mg equivalente a 10,70 mg de bepotastina

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.

Reacciones adversas: Puede causar un ligero sabor en la boca, dolor de cabeza, irritación en los ojos o dolor de garganta. En raras ocasiones puede presentarse: Erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en cara/lengua/garganta), mareos, dificultad para respirar.

Interacciones: Los efectos de algunos medicamentos pueden cambiar si toma otros medicamentos o productos herbales al mismo tiempo. Esto puede aumentar su riesgo de presentar efectos secundarios graves o puede provocar que sus medicamentos no funcionen correctamente. Estas interacciones con otros medicamentos son posibles pero no siempre suceden. Con frecuencia, su médico o farmacéutico puede prevenir o manejar interacciones cambiando la forma en que usa sus medicamentos o bajo estricta supervisión médica. Para ayudar a su médico y farmacéutico a proporcionarle el mejor cuidado, asegúrese de informarles sobre todos los productos que usa (incluidos los medicamentos con receta, sin receta y productos herbales) antes de comenzar el tratamiento con este producto. Mientras usa este producto, no empiece, suspenda ni cambie la dosificación de cualquier otro medicamento que esté usando sin la aprobación de su médico. Lleve consigo una lista de todos los productos que usa. Comparta la lista con su médico y farmacéutico para disminuir su riesgo de presentar problemas graves con los medicamentos

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar dos veces al día, una gota en cada ojo.

Vía de Administración: Tópica oftálmica

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.11., para continuar con la aprobación en Normas Farmacológicas para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y las argumentaciones presentadas para dar respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada 1 mL contiene bepotastina besilato 15,00 mg equivalente a 10,70 mg de bepotastina.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicación: Tratamiento del prurito asociado con conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

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

Advertencias: Es posible que tenga la visión temporalmente inestable después de aplicar este medicamento. No maneje, ni use 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. 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.

Reacciones adversas: Puede causar un ligero sabor en la boca, dolor de cabeza, irritación en los ojos o dolor de garganta. En raras ocasiones puede presentarse: Erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en cara/lengua/garganta), mareos, dificultad para respirar.

Interacciones: Los efectos de algunos medicamentos pueden cambiar si toma otros medicamentos o productos herbales al mismo tiempo. Esto puede aumentar su riesgo de presentar efectos secundarios graves o puede provocar que sus medicamentos no funcionen correctamente. Estas interacciones con otros medicamentos son posibles pero no siempre suceden. Con frecuencia, su médico o farmacéutico puede prevenir o manejar interacciones cambiando la forma en que usa sus medicamentos o bajo estricta supervisión médica.

Dosificación y Grupo Etario: Aplicar dos veces al día, una gota en cada ojo. Su seguridad no está establecida en menores de dos años.

Vía de Administración: Tópica oftálmica.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

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

3.1.1.13. KYPROLIS®

Expediente : 20062398
Radicado : 2013055462/14035611/2014043724
Fecha : 2014/04/11-2014/04/14
Interesado : Biotoscana S.A.
Fabricante : DSM Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado.

Interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2014000632, emitido en relación al concepto de Acta No. 39 de 2013, numeral 3.1.1.1., lo anterior para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- La Evaluación Farmacológica del producto Kyprolis®, con las Indicaciones, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones declaradas en el formulario de Comisión Revisora adjunto a este escrito.
- La información para Prescribir y el Inserto Versión 1, de Julio de 2012.

- La declaración del principio activo Carfilzomib como Nueva Entidad Química, para efectos de la Protección de Datos de prueba, a la luz del Decreto 2085 de 2012.
- La inclusión en Normas Farmacológicas solo después de la concesión del Registro Sanitario.

Finalmente el interesado aclara que mediante radicado No. 2014023446 de 03 de marzo de 2014, se presentó la solicitud de prórroga por un mes adicional para la presentación de la respuesta al auto de referencia 2014000632

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

3.1.1.14. **SAMEXID®**

Expediente : 20068384
Radicado : 2013121158/14034117
Fecha : 22/10/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Recalcine S.A.

Composición:

Cada cápsula de Samexid contiene 30 mg de lisdexamfetamina dimesilato.
Cada cápsula de Samexid contiene 50 mg de lisdexamfetamina dimesilato.
Cada cápsula de Samexid contiene 70 mg de lisdexamfetamina dimesilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (THDA) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con arteriosclerosis avanzada, enfermedad cardiovascular sintomática; hipertensión de moderada a severa; hipertiroidismo; hipersensibilidad o idiosincrasia a las aminas simpaticomiméticas; glaucoma; o antecedentes de uso indebido de drogas; no se debe utilizar con inhibidores de la MAO o dentro de los 14 días post-tratamiento con IMAOs; pacientes

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 66 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

con cuadros de agitación. A pesar que las anfetaminas en general, no deben utilizarse en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, algunos expertos afirman que esto no es una contraindicación absoluta, siempre que el paciente se puede controlar adecuadamente.

Precauciones:

- Muerte súbita y eventos cardiovasculares graves:

Muerte súbita inexplicable, accidente cerebrovascular e Infarto Agudo del Miocardio se han reportado en adultos con THDA que recibieron dosis habituales de estimulantes. La muerte súbita se informó en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves, a las dosis habituales de éstos fármacos.

Se debe hacer una historia clínica detallada incluyendo la evaluación de los antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular, y realizar un examen físico de todos los niños, adolescentes y adultos, que se considere son aptos para la terapia estimulante, y si los resultados iniciales sugieren la presencia de enfermedad cardíaca, debe llevarse a cabo una evaluación adicional, por ejemplo, ECG, ecocardiograma, etc. En general, se debe evitar el uso de estimulantes del sistema nervioso central en pacientes con anomalías estructurales cardíacas graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad coronaria, u otra condición grave. Pacientes con condiciones médicas subyacentes que podrían verse afectados por el aumento en la presión arterial o el ritmo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, arritmia ventricular).

Los pacientes que presentan dolor torácico de esfuerzo, síncope inexplicable, u otras manifestaciones sugestivas de enfermedad cardíaca durante el tratamiento con estimulantes deben someterse prontamente a evaluación cardíaca.

- Exacerbación o precipitación de los síntomas psicóticos:

Se pueden exacerbar los síntomas de trastornos de la conducta y trastornos del pensamiento en pacientes con desordenes psicóticos preexistentes. Los síntomas psicóticos (por ejemplo, alucinaciones, delirios) pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes, sin antecedentes de psicosis. Si se presentan síntomas psicóticos, tenga en cuenta la posible relación causal con los estimulantes, y suspender el tratamiento apropiadamente.

- Precipitación de los síntomas maníacos:

Pueden precipitarse episodios mixtos o maníacos en pacientes con THDA con trastorno bipolar comórbido, entonces se deben usar con precaución en estos pacientes. Antes de iniciar la terapia, evaluar los pacientes con THDA y síntomas depresivos concomitantes para identificar el riesgo de trastorno bipolar; la evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, por ejemplo, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, o depresión. Síntomas maníacos pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes sin antecedentes de manía. Si se presentan síntomas maníacos, tenga en cuenta la posible relación de causalidad con los estimulantes, y suspendan el tratamiento apropiadamente.

- Agresión:

Se han notificado comportamientos agresivos y de hostilidad (observado frecuentemente en niños y adolescentes con THDA) en pacientes que recibieron la terapia con medicamentos para THDA. No hay evidencia sustentada que los estimulantes causen estos efectos adversos, sin embargo, es necesario monitorear la aparición o empeoramiento de comportamientos agresivos u hostiles.

- Supresión del crecimiento:

La administración a largo plazo, es decir mayor a 12 meses, podría cambiar temporalmente los patrones de peso y talla normal en algunos niños y adolescentes. Se recomienda durante las 4 primeras semanas de tratamiento con lisdexamfetamina, vigilar la talla y el peso. Los pacientes que no crecieran o ganaran peso como se espera, pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento.

- Convulsiones:

En pacientes con antecedentes de convulsiones, y/o con alteraciones del EEG previas, pero sin antecedentes de convulsiones y, muy raramente, en los que no tienen antecedentes de convulsiones y sin evidencia previa de anomalías EEG, se puede presentar una posible reducción del umbral convulsivo. Si se producen convulsiones, discontinuar la terapia.

- Efectos Visuales:

Se han reportado trastornos visuales con estimulantes por ejemplo, dificultad en la acomodación, visión borrosa, así como exacerbación de los tics motores, fónicos y

Síndrome de Tourette.

Advertencias:

- Riesgo de Abuso:

Las anfetaminas tienen un alto potencial de abuso. La administración de anfetaminas durante períodos prolongados de tiempo puede conducir a dependencia farmacológica.

- Muerte súbita y eventos cardiovasculares graves:

Existe la posibilidad de muerte súbita y aparición de eventos cardiovasculares graves, sobre todo en las personas que abusan de las anfetaminas.

- Efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca:

Se pueden presentar posibles, modestos aumentos, en la presión arterial (es decir, alrededor de 2-4 mm Hg) y frecuencia cardíaca (alrededor de 3-6 cpm). Sin embargo, se deben controlar todos los pacientes con cambios más grandes en la PA y la frecuencia cardíaca.

Se debe prescribir la menor cantidad posible de lisdexamfetamina.

Reacciones Adversas:

Niños de 6-12 años de edad: Disminución del apetito, insomnio, dolor abdominal superior, irritabilidad, vómito, pérdida de peso, náusea, sequedad de boca, mareos, labilidad afectiva, sarpullido, tic, pirexia, somnolencia.

Adultos: Disminución del apetito, insomnio, boca seca, diarrea, náusea, ansiedad, anorexia, nerviosismo, aumento de la PA, agitación, desasosiego, hiperhidrosis, aumento del ritmo cardíaco, temblores, disnea.

Interacciones:

Agentes acidificantes: Cloruro de amonio, fosfato de sodio, cranberry. Incrementan la excreción urinaria y disminuyen las concentraciones séricas; Bloqueadores adrenérgicos: Inhibición potencial; Agentes Alcalinizantes como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio: disminuyen la excreción urinaria de las anfetaminas; Antidepresores tricíclicos (desipramina, protriptilina) aumentan las concentraciones plasmáticas de la lisdexamfetamina y por lo tanto su actividad;

Antihistamínicos: Contrarrestan el efecto sedante; Antihipertensivos: Las anfetaminas pueden contrarrestar su efecto hipotensor; Clorpromazina: Inhibe los efectos estimulantes centrales por bloqueo de los receptores de dopamina y noradrenalina (podría usarse para tratar envenenamiento con amfetaminas); etosuximida: Puede retardar la absorción intestinal; Haloperidol: Inhibe los efectos estimulantes centrales de la anfetamina; Litio: Puede inhibir los efectos anorexiantes de las anfetaminas; inhibidores de la MAO: Enlentecen el metabolismo de las anfetaminas incrementando la liberación de monoaminas y sus efectos sistémicos (cefalea, crisis hipertensiva) por eso no se deben administrar dentro de los siguientes 14 días de suspendidos los IMAOs; Meperidina: Potencializan el efecto analgésico; Norepinefrina: Aumenta el efecto; Fenobarbital: Aumenta el efecto adrenérgico; Fenitoina: Las anfetaminas retardan la absorción de la lisdexamfetamina; Propoxifeno: La estimulación sumatoria puede ser potencialmente fatal; Agentes Simpaticométicos: Aumentan la actividad; Niveles plasmáticos de corticosteroides: se pueden elevar; Puede interferir con la determinación urinaria de esteroides.

Poblaciones Especiales:

Embarazo: Categoría C. Riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y síntomas de abstinencia (por ejemplo, disforia, cansancio, agitación) en los bebés nacidos de mujeres dependientes.

Lactancia: Se distribuye en la leche materna, entonces suspender la lactancia.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la lisdexamfetamina no se ha establecido en niños de 3-5 años de edad. Las anfetaminas no se recomiendan para el THDA en niños <3 años. Comportamiento agresivo, hostil, y psicótico (por ejemplo, alucinaciones, delirios) o síntomas maníacos se pueden presentar en niños y adolescentes que reciben estimulantes para el tratamiento del TDAH. Evaluar comorbilidad cardiovascular por los riesgos ya mencionados. Evaluar talla y peso de acuerdo a las recomendaciones previas.

Uso en geriatría: La Lisdexamfetamina no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado específicamente en insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No hay estudios específicos dirigidos en pacientes con disfunción renal.

Dosificación y grupo etario:

Administrar una vez al día por la mañana, sin tener en cuenta las comidas. Debido al potencial efecto inductor de insomnio, se debe evitar su administración en la noche. La dosificación se debe adaptar a la respuesta individual y la tolerancia, administrando la dosis más pequeña requerida. De ser posible, la terapia debe interrumpirse de vez en cuando para determinar si hay una recurrencia de los síntomas.

- Niños de 6-12 años de edad:

Inicialmente 30 mg una vez al día (como tratamiento inicial para el THDA o en pacientes que están siendo cambiados de otros fármacos a lisdexanfetamina); la dosificación se puede ajustar en incrementos de 10 o 20 mg a intervalos semanales; máximo 70 mg día. Si la dosis inicial de 30 mg al día no es tolerada, la dosis puede disminuirse a 20 mg día.

- Adultos:

Inicialmente 30 mg una vez al día (como tratamiento inicial para el THDA o en pacientes que están siendo cambiados de otros fármacos a lisdexanfetamina); la dosificación se puede ajustar en incrementos de 10 o 20 mg a intervalos semanales; máximo 70 mg día. Si la dosis inicial de 30 mg al día no es tolerada, se puede disminuir a 20 mg día. El uso a largo plazo, es decir, > 4 semanas, no se ha estudiado sistemáticamente. Si se utiliza para el tratamiento a largo plazo, reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014001663 generado por el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.1.2., 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 Samexid[®] contiene 30 mg de lisdexamfetamina dimesilato.

Cada cápsula de Samexid[®] contiene 50 mg de lisdexamfetamina dimesilato.

Cada cápsula de Samexid[®] contiene 70 mg de lisdexamfetamina dimesilato.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Tratamiento alternativo de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (THDA) en niños de 6-12 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con arteriosclerosis avanzada, enfermedad cardiovascular sintomática; hipertensión de moderada a severa; hipertiroidismo; hipersensibilidad o idiosincrasia a las aminas simpaticomiméticas; glaucoma; o antecedentes de uso indebido de drogas; no se debe utilizar con inhibidores de la MAO o dentro de los 14 días post-tratamiento con IMAOs; pacientes con cuadros de agitación. A pesar que las anfetaminas en general, no deben utilizarse en pacientes con antecedentes de abuso de drogas, algunos expertos afirman que esto no es una contraindicación absoluta, siempre que el paciente se puede controlar adecuadamente.

Precauciones:

- Muerte súbita y eventos cardiovasculares graves:

Muerte súbita inexplicable, accidente cerebro vascular e Infarto Agudo del Miocardio se han reportado en adultos con THDA que recibieron dosis habituales de estimulantes. La muerte súbita se informó en niños y adolescentes con anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves, a las dosis habituales de éstos fármacos.

Se debe hacer una historia clínica detallada incluyendo la evaluación de los antecedentes familiares de muerte súbita o arritmia ventricular, y realizar un examen físico de todos los niños, adolescentes y adultos, que se considere son

aptos para la terapia estimulante, y si los resultados iniciales sugieren la presencia de enfermedad cardíaca, debe llevarse a cabo una evaluación adicional, por ejemplo, ECG, ecocardiograma, etc. En general, se debe evitar el uso de estimulantes del sistema nervioso central en pacientes con anomalías estructurales cardíacas graves, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, enfermedad coronaria, u otra condición grave. Pacientes con condiciones médicas subyacentes que podrían verse afectados por el aumento en la presión arterial o el ritmo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, arritmia ventricular).

Los pacientes que presentan dolor torácico de esfuerzo, síncope inexplicable, u otras manifestaciones sugestivas de enfermedad cardíaca durante el tratamiento con estimulantes deben someterse prontamente a evaluación cardíaca.

- Exacerbación o precipitación de los síntomas psicóticos:

Se pueden exacerbar los síntomas de trastornos de la conducta y trastornos del pensamiento en pacientes con desórdenes psicóticos preexistentes. Los síntomas psicóticos (por ejemplo, alucinaciones, delirios) pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes, sin antecedentes de psicosis. Si se presentan síntomas psicóticos, tenga en cuenta la posible relación causal con los estimulantes, y suspender el tratamiento apropiadamente.

- Precipitación de los síntomas maníacos:

Pueden precipitarse episodios mixtos o maníacos en pacientes con THDA con trastorno bipolar comórbido, entonces se deben usar con precaución en estos pacientes. Antes de iniciar la terapia, evaluar los pacientes con THDA y síntomas depresivos concomitantes para identificar el riesgo de trastorno bipolar; la evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, por ejemplo, antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, o depresión. Síntomas maníacos pueden ocurrir con las dosis habituales en niños y adolescentes sin antecedentes de manía. Si se presentan síntomas maníacos, tenga en cuenta la posible relación de causalidad con los estimulantes, y suspendan el tratamiento apropiadamente.

- Agresión:

Se han notificado comportamientos agresivos y de hostilidad (observado frecuentemente en niños y adolescentes con THDA) en pacientes que recibieron

la terapia con medicamentos para THDA. No hay evidencia sustentada que los estimulantes causen estos efectos adversos, sin embargo, es necesario monitorear la aparición o empeoramiento de comportamientos agresivos u hostiles.

- **Supresión del crecimiento:**

La administración a largo plazo, es decir mayor a 12 meses, podría cambiar temporalmente los patrones de peso y talla normal en algunos niños y adolescentes. Se recomienda durante las 4 primeras semanas de tratamiento con lisdexamfetamina, vigilar la talla y el peso. Los pacientes que no crecieran o ganaran peso como se espera, pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento.

- **Convulsiones:**

En pacientes con antecedentes de convulsiones, y/o con alteraciones del EEG previas, pero sin antecedentes de convulsiones y, muy raramente, en los que no tienen antecedentes de convulsiones y sin evidencia previa de anomalías EEG, se puede presentar una posible reducción del umbral convulsivo. Si se producen convulsiones, discontinuar la terapia.

- **Efectos Visuales:**

Se han reportado trastornos visuales con estimulantes por ejemplo, dificultad en la acomodación, visión borrosa, así como exacerbación de los tics motores, fónicos y Síndrome de Tourette.

Advertencias:

- **Riesgo de Abuso:**

Las anfetaminas tienen un alto potencial de abuso. La administración de anfetaminas durante períodos prolongados de tiempo puede conducir a dependencia farmacológica.

- **Muerte súbita y eventos cardiovasculares graves:**

Existe la posibilidad de muerte súbita y aparición de eventos cardiovasculares graves, sobre todo en las personas que abusan de las anfetaminas.

- Efectos sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca:

Se pueden presentar posibles, modestos aumentos, en la presión arterial (es decir, alrededor de 2-4 mm Hg) y frecuencia cardíaca (alrededor de 3-6 cpm). Sin embargo, se deben controlar todos los pacientes con cambios más grandes en la PA y la frecuencia cardíaca.

Se debe prescribir la menor cantidad posible de lisdexamfetamina.

Reacciones Adversas:

Niños de 6-12 años de edad: Disminución del apetito, insomnio, dolor abdominal superior, irritabilidad, vómito, pérdida de peso, náusea, sequedad de boca, mareos, labilidad afectiva, sarpullido, tic, pirexia, somnolencia.

Adultos: Disminución del apetito, insomnio, boca seca, diarrea, náusea, ansiedad, anorexia, nerviosismo, aumento de la PA, agitación, desasosiego, hiperhidrosis, aumento del ritmo cardíaco, temblores, disnea.

Interacciones:

Agentes acidificantes: Cloruro de amonio, fosfato de sodio, cranberry. Incrementan la excreción urinaria y disminuyen las concentraciones séricas; **Bloqueadores adrenérgicos:** Inhibición potencial; **Agentes Alcalinizantes como inhibidores de la anhidrasa carbónica, bicarbonato de sodio:** disminuyen la excreción urinaria de las anfetaminas; **Antidepresores tricíclicos (desipramina, protriptilina)** aumentan las concentraciones plasmáticas de la lisdexamfetamina y por lo tanto su actividad; **Antihistamínicos:** Contrarrestan el efecto sedante; **Antihipertensivos:** Las anfetaminas pueden contrarrestar su efecto hipotensor; **Clorpromazina:** Inhibe los efectos estimulantes centrales por bloqueo de los receptores de dopamina y noradrenalina (podría usarse para tratar envenenamiento con amfetaminas); **etosuximida:** Puede retardar la absorción intestinal; **Haloperidol:** Inhibe los efectos estimulantes centrales de la anfetamina; **Litio:** Puede inhibir los efectos anorexiantes de las anfetaminas; **inhibidores de la MAO:** Enlentecen el metabolismo de las anfetaminas incrementando la liberación de monoaminas y sus efectos sistémicos (cefalea, crisis hipertensiva) por eso no se deben administrarse dentro de los siguientes 14 día de suspendidos los IMAOs; **Meperidina:** Potencializan el efecto analgésico; **Norepinefrina:** Aumenta el efecto; **Fenobarbital:** Aumenta el efecto adrenérgico; **Fenitoina:** Las anfetaminas retardan la absorción de la lisdexamfetamina; **Propoxifeno:** La

estimulación sumatoria puede ser potencialmente fatal; Agentes Simpaticométicos: Aumentan la actividad; Niveles plasmáticos de corticosteroides: se pueden elevar; Puede interferir con la determinación urinaria de esteroides.

Poblaciones Especiales:

Embarazo: Categoría de Riesgo en el embarazo C. Riesgo de prematuridad, bajo peso al nacer y síntomas de abstinencia (por ejemplo, disforia, cansancio, agitación) en los bebés nacidos de mujeres dependientes.

Lactancia: Se distribuye en la leche materna, entonces suspender la lactancia.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la lisdexamfetamina no se ha establecido en niños de 3-5 años de edad. Las anfetaminas no se recomiendan para el THDA en niños <3 años. Comportamiento agresivo, hostil, y psicótico (por ejemplo, alucinaciones, delirios) o síntomas maníacos se pueden presentar en niños y adolescentes que reciben estimulantes para el tratamiento del TDAH. Evaluar comorbilidad cardiovascular por los riesgos ya mencionados. Evaluar talla y peso de acuerdo a las recomendaciones previas.

Uso en geriatría: La lisdexamfetamina no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado específicamente en insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: No hay estudios específicos dirigidos en pacientes con disfunción renal.

Dosificación y grupo etario:

Administrar una vez al día por la mañana, sin tener en cuenta las comidas. Debido al potencial efecto inductor de insomnio, se debe evitar su administración en la noche. La dosificación se debe adaptar a la respuesta individual y la tolerancia, administrando la dosis más pequeña requerida. De ser posible, la terapia debe interrumpirse de vez en cuando para determinar si hay una recurrencia de los síntomas.

- Niños de 6-12 años de edad:

Inicialmente 30 mg una vez al día (como tratamiento inicial para el THDA o en pacientes que están siendo cambiados de otros fármacos a lisdexanfetamina); la dosificación se puede ajustar en incrementos de 10 o 20 mg a intervalos semanales; máximo 70 mg día. Si la dosis inicial de 30 mg al día no es tolerada, la dosis puede disminuirse a 20 mg día.

- **Adultos:**

Inicialmente 30 mg una vez al día (como tratamiento inicial para el THDA o en pacientes que están siendo cambiados de otros fármacos a lisdexanfetamina); la dosificación se puede ajustar en incrementos de 10 o 20 mg a intervalos semanales; máximo 70 mg día. Si la dosis inicial de 30 mg al día no es tolerada, se puede disminuir a 20 mg día.

El uso a largo plazo, es decir, > 4 semanas, no se ha estudiado sistemáticamente. Si se utiliza para el tratamiento a largo plazo, reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco.

Vía de administración: Vía Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Medicamento de control especial, franja violeta.

Norma farmacológica: 19.14.0.0.N10

En cuanto a la solicitud para declarar el principio activo lisdexamfetamina como nueva entidad química, la Sala no lo recomienda, teniendo en cuenta sus condiciones de profármaco e isómero del principio activo dexanfetamina el cual ya se ha incluido en Normas Farmacológicas.

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. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. BUSULVEN®

Expediente : 20075042

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 77 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014036608
Fecha : 31/03/2014
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Celon Laboratories Limited.

Composición: Cada ampolla de 10 mL contiene busulfan 60 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Busulven[®] seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en pacientes adultos cuando la combinación se considera la mejor opción disponible.

Busulven[®] seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o el melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes como Dimetilacetamida (DMA), Polietilenglicol 400.

Embarazo: El TCPH está contraindicado en mujeres embarazadas; por lo tanto, Busulven está contraindicado durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (letalidad embrionaria y fetal y malformaciones).

No hay ninguna o la cantidad limitada de datos de la utilización de este medicamento o DMA en mujeres embarazadas. Unos pocos casos de anomalías congénitas se han reportado con dosis bajas de busulfan oral, no necesariamente atribuible a la sustancia activa, y el tercer trimestre la exposición puede estar asociada con una alteración crecimiento intrauterino retardado.

Precauciones y Advertencias:

Hematológicas:

A la dosis recomendada de Busulven (busulfano) Inyección, la mielosupresión profunda es universal, y puede manifestarse como neutropenia, trombocitopenia, anemia, o una combinación de los mismos.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección o sangrado local o sistémico. Su estado hematológico debe ser evaluado con frecuencia.

Información para los pacientes:

El aumento del riesgo de una segunda neoplasia maligna se debe explicar al paciente.

Pruebas de laboratorio:

Los pacientes que reciben Busulven deben ser controlados diariamente con un conteo sanguíneo completo, incluyendo recuento diferencial y de plaquetas recuento cuantitativo, hasta que el injerto se ha demostrado.

Para detectar la hepatotoxicidad, que puede anunciar el inicio de la enfermedad hepática venooclusiva, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina deben ser evaluados diariamente a través de BMT Día +28.

Busulven deben administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en trasplante de células madre hematopoyéticas. Manejo adecuado de las complicaciones derivadas de su administración sólo es posible cuando son adecuadas diagnóstico y tratamiento están fácilmente disponibles.

Las siguientes advertencias se refieren a diferentes efectos fisiológicos de Busulven en la creación del trasplante alogénico:

Hematológicas:

La más frecuente consecuencia grave de tratamiento con Busulven a la dosis recomendada y la programación es profunda mielosupresión, que ocurre en todos los pacientes. Severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de los mismos puede desarrollar. Frecuentes conteos sanguíneos completos, incluyendo las diferencias de glóbulos blancos, plaquetas y cuantitativos deben ser monitorizados durante el tratamiento y hasta que la recuperación se logra.

Recuento de neutrófilos absolutos cayó por debajo de $0,5 \times 10^9/L$ en una mediana de 4 días post-trasplante en el 100% de los pacientes tratados en el estudio clínico de Busulven. El nivel absoluto de neutrófilos recuperado a un promedio de 13 días hábiles siguientes al trasplante alogénico cuando G-CSF profiláctico se utiliza en la mayoría de los pacientes. Trombocitopenia ($<25.000/mm^3$ o que requieran transfusión de plaquetas) se produjo en un promedio de 5 ó 6 días en el 98% de los pacientes. Anemia (hemoglobina $<8,0$ g/dL) se produjo en el 69% de los pacientes. Terapia de antibióticos

y de plaquetas y de glóbulos rojos soporte se debe utilizar cuando sea médicamente indicado.

Neurológicos:

Las convulsiones han sido reportadas en aquellos pacientes que reciben altas dosis orales de busulfano en dosis que producían niveles de medicamento en plasma similares a los obtenidos tras la dosis recomendada de Busulven. Pese al tratamiento profiláctico con fenitoína, una convulsión (1/42 pacientes) se informó durante un ensayo clínico de trasplante autólogo de Busulven. Este episodio se produjo durante la parte ciclofosfamida del régimen de acondicionamiento, 36 horas después de la última dosis de Busulven. Tratamiento profiláctico anti-convulsivo debe ser iniciado antes de tratamiento con Busulven. Se deberá tener precaución cuando se administre la dosis recomendada de Busulven a pacientes con una historia de desorden convulsivo o trauma de cabeza o quienes están recibiendo otro medicamento potencialmente epileptogénico.

Hepáticos:

La literatura actual sugiere que el área alta de busulfano en la concentración plasmática versus valores curva de tiempo (AUC) ($>1.500 \mu\text{M}\cdot\text{min}$) puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad venooclusiva hepática (HVOD). Los pacientes que han recibido radioterapia previa, mayor o igual a tres ciclos de quimioterapia, o realizar un trasplante de células progenitoras pueden tener un mayor riesgo de desarrollar HVOD con la dosis recomendada y el régimen de Busulven. Basado en el examen clínico y hallazgos de laboratorio, enfermedad venooclusiva hepática se diagnosticó en un 8% (5/61) de los pacientes tratados con Busulven en el entorno del trasplante alogénico, fue fatal en 2/5 casos (40%), y ha producido una mortalidad general de HVOD en toda la población de estudio de 2/61 (3%). Tres de los cinco pacientes diagnosticados con HVOD fueron encontrados retrospectivamente cumplir con los criterios de Jones. La incidencia de HVOD reportado en la literatura de los ensayos aleatorios controlados fue de 7.7 % a 12%.

Cardíaco:

El taponamiento cardíaco se ha reportado en pacientes pediátricos con talasemia (8/400 o 2% en una serie) que recibieron altas dosis de busulfano y ciclofosfamida oral como el régimen preparatorio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Seis de los ocho niños murieron y otros dos fueron salvados por rápida pericardiocentesis. Dolor abdominal y vómito precedido de taponamiento en la mayoría

de los pacientes. Ninguno de los pacientes tratados en el Busulven (busulfano) Inyección ensayos clínicos experimentados taponamiento cardíaco.

Pulmonar:

La displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar es una enfermedad rara pero grave complicación después de la terapia crónica con busulfan. La edad media de aparición de los síntomas es de 4 años después de la terapia (rango 4 meses a 10 años).

Reacciones Adversas:

Dimetilacetamida (DMA), el disolvente utilizado en la formulación de busulfan, se estudió en 1962 como un potencial fármaco de quimioterapia del cáncer. En un ensayo de fase 1, la dosis máxima tolerada 2 (DMT) fue de 14,8 g/m/d durante cuatro días. La dosis diaria recomendada de busulfan contiene 2 DMA equivalente al 42 % de la MTD en una base de mg/m. Las toxicidades limitantes de la dosis en el estudio de fase 1 fueron hepatotoxicidad como se evidencia por el aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (TGO) y síntomas neurológicos como se evidencia por alucinaciones. Las alucinaciones tenían un patrón de aparición en el puesto de terminación de un día de la administración de DMA y se asociaron con cambios en el EEG. La dosis mínima con la que se reconocieron alucinaciones fue equivalente a 1,9 veces la entrega en un régimen de acondicionamiento utilizando busulfan 0,8 mg / kg cada 6 horas x 16 dosis. Otras toxicidades neurológicas incluyen somnolencia, letargo y confusión. La contribución relativa de DMA y / u otras medicaciones concomitantes a toxicidades neurológicas y hepáticas observadas con busulfan es difícil de determinar.

El tratamiento con busulfan a la dosis recomendada y el horario se traducirá en profunda mielosupresión en 100 % de los pacientes, incluyendo granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, o una pérdida combinada de elementos formados de la sangre.

Información sobre reacciones adversas se deriva principalmente del estudio clínico (N = 61) de busulfan y los datos obtenidos por altas dosis de busulfan oral, acondicionado en el contexto de los ensayos controlados y aleatorizados identificados a través de una revisión de la literatura.

Interacciones: El itraconazol disminuye el aclaramiento del busulfano hasta en un 25%, y puede producir una $AUC > 1500 \mu M \cdot min$ en algunos pacientes. El fluconazol y los antieméticos 5-HT₃ ondansetron (Zofran®) y granisetron (Kytril®) se han utilizado con Busulven.

La fenitoína aumenta el aclaramiento de busulfano por 15% o más, posiblemente debido a la inducción de la glutatión-S-transferasa. Dado que la farmacocinética de Busulven se estudió en pacientes tratados con fenitoína, el aclaramiento de Busulven a la dosis recomendada puede ser más baja y la exposición (AUC) mayor en los pacientes no tratados con fenitoína. Debido a que el busulfano se elimina del cuerpo a través de la conjugación con el glutatión, el uso de acetaminofén antes de la (<72 horas) o concurrente con Busulven puede resultar en la reducción en el aclaramiento de busulfano en base a la propiedad conocida de acetaminofén para disminuir los niveles de glutatión en la sangre y los tejidos.

Dosificación y Grupo Etario:

La administración de Busulven debe ser supervisada por un médico con experiencia en el tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Busulven se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas convencional (TCHP).

- Posología en adultos:

La dosis recomendada y pauta de administración es: 0,8 mg/Kg de peso corporal (PC) de busulfano como una infusión de dos horas cada 6 horas durante 4 días consecutivos para un total de 16 dosis, seguido de ciclofosfamida a 60 mg/Kg/día durante 2 días iniciadas durante al menos 24 horas después de la dosis 16 de Busulven.

- Posología en la población pediátrica (0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busulven es la siguiente:

Peso corporal real (kg)	Dosis de BUSULVEN (mg/kg)
<9	1.0
9 a < 16	1.2
16 a 23	1.1
>23 a 34	0.95
> 34	0.8

Seguido por:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4)

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 82 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

o

- Una administración de 140 mg/m² de melfalán (BuMel) iniciada durante al menos 24 horas después de la dosis 16 de Busulven.

Busulven se administra como una infusión de dos horas cada 6 horas durante 4 días consecutivos para un total de 16 dosis antes de la ciclofosfamida o melfalán y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCHP).

- Pacientes obesos:

En los adultos:

Para los pacientes obesos, se debe considerar la dosificación basada en el peso corporal ideal ajustado (PCIA).

Peso corporal ideal (PCI) se calcula como sigue:

Hombres PCI (kg) = 50 + 0,91 x (altura en cm-152);

PCI mujeres (kg) = 45 + 0,91 x (altura en cm-152).

Peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calcula como sigue:

PCIA = PCI 0,25 x (peso corporal real – PCI).

En población pediátrica:

El medicamento no se recomienda en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal $\text{Peso (Kg)} / (\text{m})^2 > 30 \text{Kg/m}^2$ hasta que se disponga de más datos. No se han realizado estudios con pacientes con insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, como busulfano se excreta moderadamente en la orina, modificación de la dosis no se recomienda en estos pacientes. Sin embargo, se recomienda precaución.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

Busulven así como busulfano no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución, sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Pacientes ancianos:

Los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados con éxito con Busulven sin ajuste de la dosis. Sin embargo, para el uso seguro de Busulven en pacientes mayores de 60 años, sólo cuenta con información limitada. Misma dosis para personas mayores como para los adultos (<50 años) se debe utilizar.

Vía de Administración:

Intravenosa:

Forma de administración:

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar este medicamento. Busulven debe diluirse antes de la administración. Una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/ml de busulfano se debe lograr. Busulven debe administrarse por infusión intravenosa a través de un catéter venoso central.

Se debe obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, Busulven no debe administrarse por vía intravenosa rápida, bolo o inyección periférica. Todos los pacientes deben ser pre- medicados con medicamentos anticonvulsivantes para prevenir convulsiones reportadas con el uso de altas dosis de busulfano.

Se recomienda administrar anticonvulsivos 12 horas antes de Busulven y 24 horas después de la última dosis de Busulven. En los estudios en adultos y pediátricos, los pacientes recibieron fenitoína o benzodiazepinas como tratamiento de profilaxis de convulsiones. Los antieméticos deben administrarse antes de la primera dosis de Busulven y continuar en un horario fijo de acuerdo con la práctica local, a través de su administración.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada ampolla de 10 mL contiene busulfan 60 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable.

Indicaciones: Busulven® seguido de ciclofosfamida (BuCy2) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), en pacientes adultos cuando la combinación se considera la mejor opción disponible.

Busulven® seguido de ciclofosfamida (BuCy4) o el melfalán (BuMel) está indicado como tratamiento de acondicionamiento antes de trasplante convencional de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes como Dimetilacetamida (DMA), Polietilenglicol 400.

Embarazo: El TCPH está contraindicado en mujeres embarazadas; por lo tanto, Busulven está contraindicado durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (letalidad embrionaria y fetal y malformaciones).

No hay ninguna o la cantidad limitada de datos de la utilización de este medicamento o DMA en mujeres embarazadas. Unos pocos casos de anomalías congénitas se han reportado con dosis bajas de busulfan® oral, no necesariamente atribuible a la sustancia activa, y el tercer trimestre la exposición puede estar asociada con una alteración crecimiento intrauterino retardado.

Precauciones y Advertencias:

Hematológicas:

A la dosis recomendada de Busulven® (busulfano) Inyección, la mielosupresión profunda es universal, y puede manifestarse como neutropenia, trombocitopenia, anemia, o una combinación de los mismos.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección o sangrado local o sistémico. Su estado hematológico debe ser evaluado con frecuencia.

Información para los pacientes:

El aumento del riesgo de una segunda neoplasia maligna se debe explicar al paciente.

Pruebas de laboratorio:

Los pacientes que reciben Busulven[®] deben ser controlados diariamente con un conteo sanguíneo completo, incluyendo recuento diferencial y de plaquetas recuento cuantitativo, hasta que el injerto se ha demostrado.

Para detectar la hepatotoxicidad, que puede anunciar el inicio de la enfermedad hepática ven oclusiva, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina y bilirrubina deben ser evaluados diariamente a través de BMT Día +28.

Busulven[®] deben administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en trasplante de células madre hematopoyéticas. Manejo adecuado de las complicaciones derivadas de su administración sólo es posible cuando son adecuadas diagnóstico y tratamiento están fácilmente disponibles.

Las siguientes advertencias se refieren a diferentes efectos fisiológicos de Busulven[®] en la creación del trasplante alogénico:

Hematológicas:

La más frecuente consecuencia grave de tratamiento con Busulven[®] a la dosis recomendada y la programación es profunda mielosupresión, que ocurre en todos los pacientes. Severa granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de los mismos puede desarrollar. Frecuentes conteos sanguíneos completos, incluyendo las diferencias de glóbulos blancos, plaquetas y cuantitativos deben ser monitorizados durante el tratamiento y hasta que la recuperación se logra.

Recuento de neutrófilos absolutos cayó por debajo de $0,5 \times 10^9/L$ en una mediana de 4 días post-trasplante en el 100% de los pacientes tratados en el estudio clínico de Busulven[®]. El nivel absoluto de neutrófilos recuperado a un promedio de 13 días hábiles siguientes al trasplante alogénico cuando G-CSF profiláctico se utiliza en la mayoría de los pacientes. Trombocitopenia ($<25.000/mm^3$ o que

requieran transfusión de plaquetas) se produjo en un promedio de 5 ó 6 días en el 98% de los pacientes. Anemia (hemoglobina <8,0 g/dL) se produjo en el 69% de los pacientes. Terapia de antibióticos y de plaquetas y de glóbulos rojos soporte se debe utilizar cuando sea médicamente indicado.

Neurológicos:

Las convulsiones han sido reportadas en aquellos pacientes que reciben altas dosis orales de busulfano en dosis que producían niveles de medicamento en plasma similares a los obtenidos tras la dosis recomendada de Busulven®. Pese al tratamiento profiláctico con fenitoína, una convulsión (1/42 pacientes) se informó durante un ensayo clínico de trasplante autólogo de Busulven®. Este episodio se produjo durante la parte ciclofosfamida del régimen de acondicionamiento, 36 horas después de la última dosis de Busulven®. Tratamiento profiláctico anti-convulsivo debe ser iniciado antes de tratamiento con Busulven®. Se deberá tener precaución cuando se administre la dosis recomendada de Busulven® a pacientes con una historia de desorden convulsivo o trauma de cabeza o quienes están recibiendo otro medicamento potencialmente epileptogénico.

Hepáticos:

La literatura actual sugiere que el área alta de busulfano en la concentración plasmática versus valores curva de tiempo (AUC) (>1.500 µM•min) puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad ven oclusiva hepática (HVOD). Los pacientes que han recibido radioterapia previa, mayor o igual a tres ciclos de quimioterapia, o realizar un trasplante de células progenitoras pueden tener un mayor riesgo de desarrollar HVOD con la dosis recomendada y el régimen de Busulven®. Basado en el examen clínico y hallazgos de laboratorio, enfermedad venooclusiva hepática se diagnosticó en un 8% (5/61) de los pacientes tratados con Busulven® en el entorno del trasplante alogénico, fue fatal en 2/5 casos (40%), y ha producido una mortalidad general de HVOD en toda la población de estudio de 2/61 (3%). Tres de los cinco pacientes diagnosticados con HVOD fueron encontrados retrospectivamente cumplir con los criterios de Jones. La incidencia de HVOD reportado en la literatura de los ensayos aleatorios controlados fue de 7.7 % a 12%.

Cardíaco:

El taponamiento cardíaco se ha reportado en pacientes pediátricos con talasemia (8/400 o 2% en una serie) que recibieron altas dosis de busulfano y ciclofosfamida oral como el régimen preparatorio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Seis de los ocho niños murieron y otros dos fueron salvados por rápida pericardiocentesis. Dolor abdominal y vómito precedido de taponamiento en la mayoría de los pacientes. Ninguno de los pacientes tratados en el Busulven® (busulfano) Inyección ensayos clínicos experimentados taponamiento cardíaco.

Pulmonar:

La displasia broncopulmonar con fibrosis pulmonar es una enfermedad rara pero grave complicación después de la terapia crónica con busulfan. La edad media de aparición de los síntomas es de 4 años después de la terapia (rango 4 meses a 10 años).

Reacciones Adversas:

Dimetilacetamida (DMA), el disolvente utilizado en la formulación de busulfan, se estudió en 1962 como un potencial fármaco de quimioterapia del cáncer. En un ensayo de fase 1, la dosis máxima tolerada 2 (DMT) fue de 14,8 g/m/d durante cuatro días. La dosis diaria recomendada de busulfan contiene 2 DMA equivalente al 42 % de la MTD en una base de mg/m. Las toxicidades limitantes de la dosis en el estudio de fase 1 fueron hepatotoxicidad como se evidencia por el aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (TGO) y síntomas neurológicos como se evidencia por alucinaciones. Las alucinaciones tenían un patrón de aparición en el puesto de terminación de un día de la administración de DMA y se asociaron con cambios en el EEG. La dosis mínima con la que se reconocieron alucinaciones fue equivalente a 1,9 veces la entrega en un régimen de acondicionamiento utilizando busulfan 0,8 mg / kg cada 6 horas x 16 dosis. Otras toxicidades neurológicas incluyen somnolencia, letargo y confusión. La contribución relativa de DMA y / u otras medicaciones concomitantes a toxicidades neurológicas y hepáticas observadas con busulfan es difícil de determinar.

El tratamiento con busulfan a la dosis recomendada y el horario se traducirá en profunda mielosupresión en 100 % de los pacientes, incluyendo granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, o una pérdida combinada de elementos formados de la sangre.

Información sobre reacciones adversas se deriva principalmente del estudio clínico (N = 61) de busulfan y los datos obtenidos por altas dosis de busulfan oral, acondicionado en el contexto de los ensayos controlados y aleatorizados identificados a través de una revisión de la literatura.

Interacciones: El itraconazol disminuye el aclaramiento del busulfano hasta en un 25%, y puede producir una $AUC > 1500 \mu\text{M}\cdot\text{min}$ en algunos pacientes. El fluconazol y los antieméticos 5-HT3 ondansetron (Zofran[®]) y granisetron (Kytril[®]) se han utilizado con Busulven[®].

La fenitoína aumenta el aclaramiento de busulfano por 15% o más, posiblemente debido a la inducción de la glutatión-S-transferasa. Dado que la farmacocinética de Busulven[®] se estudió en pacientes tratados con fenitoína, el aclaramiento de Busulven a la dosis recomendada puede ser más baja y la exposición (AUC) mayor en los pacientes no tratados con fenitoína. Debido a que el busulfano se elimina del cuerpo a través de la conjugación con el glutatión, el uso de acetaminofén antes de la (<72 horas) o concurrente con Busulven[®] puede resultar en la reducción en el aclaramiento de busulfano en base a la propiedad conocida de acetaminofén para disminuir los niveles de glutatión en la sangre y los tejidos.

Dosificación y Grupo Etario:

La administración de Busulven[®] debe ser supervisada por un médico con experiencia en el tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Busulven[®] se administra antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas convencional (TCHP).

- Posología en adultos:

La dosis recomendada y pauta de administración es: 0,8 mg/Kg de peso corporal (PC) de busulfano como una infusión de dos horas cada 6 horas durante 4 días consecutivos para un total de 16 dosis, seguido de ciclofosfamida a 60 mg/Kg/día durante 2 días iniciadas durante al menos 24 horas después de la dosis 16 de Busulven[®].

- Posología en la población pediátrica (0 a 17 años)

La dosis recomendada de Busulven[®] es la siguiente:

Peso corporal real (kg)	Dosis de BUSULVEN® (mg/kg)
<9	1.0
9 a < 16	1.2
16 a 23	1.1
>23 a 34	0.95
> 34	0.8

Seguido por:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) de ciclofosfamida (BuCy4)
- o
- Una administración de 140 mg/m² de melfalán (BuMel) iniciada durante al menos 24 horas después de la dosis 16 de Busulven®.

Busulven® se administra como una infusión de dos horas cada 6 horas durante 4 días consecutivos para un total de 16 dosis antes de la ciclofosfamida o melfalán y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCHP).

- Pacientes obesos:

En los adultos:

Para los pacientes obesos, se debe considerar la dosificación basada en el peso corporal ideal ajustado (PCIA).

Peso corporal ideal (PCI) se calcula como sigue:

Hombres PCI (kg) = 50 + 0,91 x (altura en cm-152);

PCI mujeres (kg) = 45 + 0,91 x (altura en cm-152).

Peso corporal ideal ajustado (PCIA) se calcula como sigue:

PCIA = PCI 0,25 x (peso corporal real – PCI).

En población pediátrica:

El medicamento no se recomienda en niños y adolescentes obesos con índice de masa corporal $\text{Peso (Kg)} / (\text{m})^2 > 30 \text{Kg/m}^2$ hasta que se disponga de más datos.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 90 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

No se han realizado estudios con pacientes con insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, como busulfano se excreta moderadamente en la orina, modificación de la dosis no se recomienda en estos pacientes. Sin embargo, se recomienda precaución.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

Busulven así como busulfano no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución, sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Pacientes ancianos:

Los pacientes mayores de 50 años de edad (n=23) han sido tratados con éxito con Busulven® sin ajuste de la dosis. Sin embargo, para el uso seguro de Busulven® en pacientes mayores de 60 años, sólo cuenta con información limitada. Misma dosis para personas mayores como para los adultos (<50 años) se debe utilizar.

Vía de Administración:

Intravenosa:

Forma de administración:

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar este medicamento.

Busulven® debe diluirse antes de la administración. Una concentración final de aproximadamente 0,5 mg/mL de busulfano se debe lograr. Busulven® debe administrarse por infusión intravenosa a través de un catéter venoso central.

Se debe obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, Busulven® no debe administrarse por vía intravenosa rápida, bolo o inyección periférica. Todos los pacientes deben ser pre- medicados con medicamentos anticonvulsivantes para prevenir convulsiones reportadas con el uso de altas dosis de busulfano.

Se recomienda administrar anticonvulsivos 12 horas antes de Busulven® y 24 horas después de la última dosis de Busulven®. En los estudios en adultos y pediátricos, los pacientes recibieron fenitoína o benzodiazepinas como

tratamiento de profilaxis de convulsiones. Los antieméticos deben administrarse antes de la primera dosis de Busulven® y continuar en un horario fijo de acuerdo con la práctica local, a través de su administración.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10.

En cuanto al inserto la Sala considera que el interesado debe ajustar las Contraindicaciones a las conceptuadas, en el sentido de incluir lo relacionado con Embarazo y reenviar el documento 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.

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. VACUNA DE LA HEPATITIS B (rADN)

Expediente : 20076154
Radicado : 2014047425
Fecha : 24/04/2014
Fabricante : Serum Institute of India LTD
Interesado : Silcov S.A.S.

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 10 µg de antígeno superficial purificado de la Hepatitis B
Cada 1mL contiene 20 µg de antígeno superficial purificado de la Hepatitis B

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: La vacuna de la Hepatitis B está indicada en la inmunización activa contra la infección de la Hepatitis B en personas que corren el riesgo de exposición a material VHB-positivo. Se considera que la inmunización contra la hepatitis B , a largo plazo, no solo reduce la incidencia de la enfermedad, sino también las complicaciones crónicas

de ella, tales como la hepatitis B activa tipo crónica, la cirrosis asociada a la Hepatitis B y el carcinoma primario hepatocelular.

En zona de baja incidencia de la hepatitis B, se recomienda la inmunización de recién nacidos/Bebes y adolescentes con la vacuna de la Hepatitis B así como de personas que corren riesgo o que sean susceptibles al riesgo aumentado de infección tales como:

- Personal de asistencia sanitaria.
- Pacientes que reciben productos sanguíneos frecuentemente
- Personal y residentes de instituciones.
- Personas con riesgo de contraer la enfermedad debido a su comportamiento sexual.
- Usuarios de drogas adictivas inyectables ilícitas.
- Personas que viajan a zonas con alta endemicidad de VHB.
- Bebes nacidos de madres que son portadoras de VHB.
- Personas que provienen de zonas con alta endemicidad de VHB
- Contacto con cualquier grupo susodicho y con pacientes con infección crónica o aguda de la infección de VHB.

Contraindicaciones: La vacuna de la Hepatitis B no debe ser administrada en personas con hipersensibilidad establecida a cualquier componente de la vacuna, o en personas que manifestaron la hipersensibilidad después de una aplicación previa de la vacuna de la Hepatitis B.

Precauciones: Debido al periodo en el que la infección de la Hepatitis B esta en un estado latente, es posible que esté presente una infección no detectada en el momento de la inmunización. En tales casos es posible que la vacuna no prevenga la infección de la hepatitis B.

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

La respuesta inmunitaria a la vacuna Hepatitis B está ligada a la edad. En general, personas de edad mayor a los 40 años no responden tan bien a la vacuna.

En pacientes de hemodiálisis y personas con un sistema inmune comprometido, puede ser que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti HB del curso primario de inmunización y tales pacientes pueden por lo tanto necesitar la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como para todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible medicamentos apropiados, por ejemplo adrenalina. Para el tratamiento de raras reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna. La vacuna de la hepatitis B no debe ser administrada en el musculo del glúteo o intradérmicamente, ya que esto puede resultar en una baja respuesta inmunitaria.

La vacuna de la hepatitis B puede ser utilizada para acabar un curso de inmunización primaria que se empieza con vacunas de Hepatitis B derivadas del plasma o genéticamente construidas o como la dosis de refuerzo en individuos que han recibido un curso de inmunización primaria con vacunas de la Hepatitis B derivadas del plasma o con otras vacunas genéticamente generas.

Reacciones adversas: Los eventos que ocurren están temporalmente relacionados con la administración de la vacuna Hepatitis B. Estos son normalmente leves y restringidos a los primeros días de la vacunación, Las reacciones más comunes son el enrojecimiento de la zona en el sitio de la inyección, eritema, induración, fatiga, fiebre, malestar, y síntomas parecidos a la influenza.

Otras reacciones sistémicas menos comunes incluyen nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, pruebas anormales de la función del hígado, mialgia, erupciones, prurito, urticaria, disfunción del hígado.

Interacciones: La vacuna puede ser usada con seguridad y eficacia simultáneamente, pero en distintos sitios de inyección, con DTP, DT, TT, BCG, Sarampión, la vacuna antipoliomelitis, (VPO y VPI) y la vacuna contra la fiebre amarilla. No debe ser mezclada con cualquier otra vacuna en el frasco o jeringa a no ser que haya sido fabricada en la forma de un producto combinado.

Dosificación y grupo etario:

Vacuna de dosis pediátricas: Se recomienda una dosis de 10 µg (en suspensión de 0.5ml) para los recién nacidos, bebés, niños, y adolescentes hasta 19 años de edad.

Vacuna de dosis adultos: Se recomienda una dosis de 20 µg (suspensión de 1ml) para adultos de 20 años y más.

Vía de administración: Inyección intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- 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 0.5 mL contiene 10 µg de antígeno superficial purificado de la Hepatitis B
Cada 1mL contiene 20 µg de antígeno superficial purificado de la Hepatitis B

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: La vacuna de la Hepatitis B está indicada en la inmunización activa contra la infección de la Hepatitis B en personas que corren el riesgo de exposición a material VHB-positivo.

En zona de baja incidencia de la hepatitis B, se recomienda la inmunización de recién nacidos/ Bebés y adolescentes con la vacuna de la Hepatitis B así como de personas que corren riesgo o que sean susceptibles al riesgo aumentado de infección tales como:

- Personal de asistencia sanitaria.
- Pacientes que reciben productos sanguíneos frecuentemente.
- Personal y residentes de instituciones.
- Personas con riesgo de contraer la enfermedad debido a su comportamiento sexual.
- Usuarios de drogas adictivas inyectables ilícitas.
- Personas que viajan a zonas con alta endemicidad de VHB.
- Bebés nacidos de madres que son portadoras de VHB.
- Personas que provienen de zonas con alta endemicidad de VHB
- Contacto con cualquier grupo anterior y con pacientes con infección crónica o aguda de la infección de VHB.

Contraindicaciones: La vacuna de la Hepatitis B no debe ser administrada en personas con hipersensibilidad establecida a cualquier componente de la vacuna, o en personas que manifestaron la hipersensibilidad después de una aplicación previa de la vacuna de la Hepatitis B.

Precauciones: Debido al periodo en el que la infección de la Hepatitis B está en un estado latente, es posible que esté presente una infección no detectada en el momento de la inmunización. En tales casos es posible que la vacuna no prevenga la infección de la hepatitis B.

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

La respuesta inmunitaria a la vacuna Hepatitis B está ligada a la edad. En general, personas de edad mayor a los 40 años no responden tan bien a la vacuna.

En pacientes de hemodiálisis y personas con un sistema inmune comprometido, puede ser que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti HB del curso primario de inmunización y tales pacientes pueden por lo tanto necesitar la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como para todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible medicamentos apropiados, por ejemplo adrenalina. Para el tratamiento de raras reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna. La vacuna de la hepatitis B no debe ser administrada en el músculo del glúteo o intradérmicamente, ya que esto puede resultar en una baja respuesta inmunitaria.

La vacuna de la hepatitis B puede ser utilizada para acabar un curso de inmunización primaria que se empieza con vacunas de Hepatitis B derivadas del plasma o genéticamente construidas o como la dosis de refuerzo en individuos que han recibido un curso de inmunización primaria con vacunas de la Hepatitis B derivadas del plasma o con otras vacunas genéticamente generas.

Reacciones adversas: Los eventos que ocurren están temporalmente relacionados con la administración de la vacuna Hepatitis B. Estos son normalmente leves y restringidos a los primeros días de la vacunación, Las reacciones más comunes son el enrojecimiento de la zona en el sitio de la inyección, eritema, induración, fatiga, fiebre, malestar, y síntomas parecidos a la influenza.

Otras reacciones sistémicas menos comunes incluyen náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, pruebas anormales de la función del hígado, mialgia, erupciones, prurito, urticaria, disfunción del hígado.

Interacciones: La vacuna puede ser usada con seguridad y eficacia simultáneamente, pero en distintos sitios de inyección, con DTP, DT, TT, BCG, Sarampión, la vacuna antipoliomelitis, (VPO y VPI) y la vacuna contra la fiebre amarilla. No debe ser mezclada con cualquier otra vacuna en el frasco o jeringa a no ser que haya sido fabricada en la forma de un producto combinado.

Dosificación y grupo etario:

Vacuna de dosis pediátricas: Se recomienda una dosis de 10 µg (en suspensión de 0.5mL) para los recién nacidos, bebés, niños, y adolescentes hasta 19 años de edad.

Vacuna de dosis adultos: Se recomienda una dosis de 20 µg (suspensión de 1mL) para adultos de 20 años y más.

Vía de administración: Inyección intramuscular.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Adicionalmente, se informa al interesado que el producto de la referencia ya se encuentra incluido en la Norma Farmacología: 18.1.1.0.N10

3.1.3.2. NIULIVA 250[®] UI/mL

Expediente : 20075627
Radicado : 2014041688
Fecha : 09/04/2014
Fabricante : Instituto Grifols, S.A.
Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones: Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
- En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
- En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

Precauciones:

- Sorbitol:

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

En recién nacidos y niños hasta el periodo de destete, la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada todavía y la administración de Niuliva puede desencadenar efectos graves. Cuando se considera apropiado el tratamiento a recién nacidos y niños (especialmente hasta el periodo de destete), se debe ejercer con mucha precaución antes y durante la administración de Niuliva debido a la cantidad de sorbitol que contiene el producto. Esto es especialmente importante cuando se necesita administrar más de una dosis para conseguir el título de anticuerpos de protección.

Para todos los pacientes, en el caso de que se hubiera administrado incorrectamente y se sospeche de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y a estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Se han asociado complicaciones tromboembólicas al uso de IgIV normal. Por lo tanto, se recomienda precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico.

Frecuentemente deben monitorizarse los niveles de anticuerpos anti-HBs séricos de los pacientes regularmente.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. Debe seguirse minuciosamente la velocidad de perfusión indicada en “4.10. Dosificación y grupo etario”. Los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados y estar bajo control médico por si apareciera algún síntoma durante la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden ocurrir con más frecuencia:

- En el caso de velocidad de perfusión elevada,
- En pacientes con hipo- o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes sometidos a terapia con IgIV, especialmente en pacientes con predisposición a un fallo renal agudo o aquéllos que presentan insuficiencia renal. Se aconseja controlar la función renal antes de la administración de Niuliva y a intervalos adecuados después de la administración. En caso de insuficiencia renal, se determinará según juicio clínico si la velocidad de perfusión de Niuliva debe reducirse o suspenderse.

Tras la administración de IgIV se han notificado casos de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados por si aparecieran reacciones adversas pulmonares.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión torácica, dificultad para respirar, hipotensión y anafilaxia. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Niuliva contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico

debe sopesar el beneficio del tratamiento con Niuliva frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Se ha notificado un síndrome de meningitis aséptica asociado al tratamiento con IgIV. La interrupción del tratamiento con IgIV ha hecho remitir el síndrome en unos días y sin secuelas. El síndrome suele aparecer desde varias horas a 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen revelar pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína con varios cientos de mg/dl. Este síndrome puede darse con más frecuencia asociado a altas dosis de Niuliva (10.000 UI/kg)

Los productos con IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos, pudiendo actuar como hemolisinas e inducir a la aglutinación in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulinas, causando una reacción antiglobulina directa positiva (test de Coombs) y, en raras ocasiones, una hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras el tratamiento con IgIV debido a una mayor captación de glóbulos rojos. Los pacientes que reciben IgIV deben ser monitorizados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse tras un tratamiento con altas dosis de Niuliva.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Niuliva a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y n° de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Advertencias: Ver 4.7. Precauciones

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y ligero dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

Tras la administración de inmunoglobulina humana se han observado casos de meningitis aséptica reversible, casos aislados de anemia hemolítica/hemólisis reversible y casos raros de reacciones cutáneas pasajeras.

Se han observado incrementos del nivel de creatinina en suero y/o fallo renal agudo.

Muy raramente: Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver “4.7. Precauciones”

Tabla de las reacciones adversas

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con los siguientes criterios:

- muy frecuentes (>1/10)

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 101 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$)
- raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- muy raras ($<1/10.000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Frecuencia de reacciones adversas (RA) en estudios clínicos con Niuliva.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuente

Población pediátrica

En los estudios clínicos previos o actuales realizados con Niuliva no se incluyeron niños. Se espera que las mismas reacciones adversas mencionadas para los adultos puedan observarse en la población pediátrica

Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de hasta 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados; en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs)

Dosificación y grupo etario: Posología

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis B después de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B durante la fase de mantenimiento en pacientes no replicadores:

En adultos:

2.000 10.000 UI/mes para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos.

En niños:

La posología deberá ser ajustada en función de la superficie corporal, en base a 10.000 UI/1,73 m².

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 72 horas.

- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8 12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.

- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30 100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B está fuertemente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.

Vía de administración: Intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe allegar la caracterización fisicoquímica y biológica completa y los resultados de los estudios clínicos mencionados dentro de la solicitud, que permitan evaluar suficientemente la eficacia y seguridad para el producto de la referencia.

3.1.3.3. DIASKINTEST®

Expediente : 20068179
Radicado : 2013119138/2014044822
Fecha : 15/04/2014
Interesado : Valentech S.A.S.

Composición: Cada 0.1 mL contiene 0.2 µg de proteína recombinante fusionada CFP 10 – ESAT6.

Forma farmacéutica: Solución para inyección intradérmica

Indicaciones: Diaskintest® tiene por finalidad la aplicación de la prueba intradérmica en todos los grupos de edad con los siguientes propósitos:

- Diagnóstico de la tuberculosis, evaluación de la actividad del proceso y la identificación de personas con alto riesgo de desarrollo de tuberculosis activa;
- Diagnóstico diferencial de la tuberculosis;

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 104 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Diagnóstico diferencial de alergia infecciosa y pos vacunación (hipersensibilidad de tipo retardado);
- Evaluación de la eficacia del tratamiento contra la tuberculosis en conjunto con otros métodos.

Debido a que el fármaco no provoca una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado relacionada con la vacunación BCG, la prueba con Diaskintest® no puede ser utilizada en lugar del test de la tuberculina para la selección de las personas a vacunación primaria o revacunación con BCG.

Para el diagnóstico individual y screening de la infección tuberculosa, se debe utilizar la prueba intradérmica con Diaskintest® según prescripción del médico bajo su soporte metodológico.

Para la identificación (diagnóstico) de la infección tuberculosa, la prueba con Diaskintest® se debe realizar a:

- Personas remitidas a una institución contra la tuberculosis para un examen complementario para detectar la existencia de un proceso tuberculoso;
- Personas que pertenecen a grupos de alto riesgo de enfermarse de tuberculosis, teniendo en cuenta factores epidemiológicos, médicos y sociales de riesgo;
- Personas remitidas según los resultados del diagnóstico masivo a la tuberculina.
- Para el diagnóstico diferencial de la tuberculosis y de otras enfermedades, la prueba con Diaskintest® se debe realizar en conjunto con un examen clínico, de laboratorio, radiológico, en condiciones de una entidad contra la tuberculosis.

Para la observación de los pacientes que se hallan bajo control médico, con diferentes manifestaciones de infección tuberculosa en condiciones de una entidad de lucha contra la tuberculosis, se debe realizar la prueba intradérmica con Diaskintest® bajo examen controlado en todos los grupos de control con un intervalo de 3-6 meses.

Contraindicaciones: Enfermedades infecciosas agudas y crónicas (en el período de agravamiento), exceptuando aquellos casos sospechosos de tuberculosis;

- Enfermedades somáticas, etc. en el período de agravamiento;
- Enfermedades dermatológicas difundidas;
- Estados alérgicos;
- Epilepsia.

En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena

Precauciones: En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena. En algunas personas se pueden observar signos pasajeros de reacción general: malestar, dolor de cabeza, aumento de la temperatura corporal.

A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Se debe planear la aplicación de la prueba con Diaskintest® antes de la realización de las vacunas profilácticas. Si se aplicaron las vacunas profilácticas, entonces la prueba con Diaskintest® se debe realizar después de 1 mes de la vacuna.

Advertencias: En colectivos infantiles, en donde existe cuarentena sobre infecciones pediátricas, es posible realizar la prueba, después que sea levantada la cuarentena. En algunas personas se pueden observar signos pasajeros de reacción general: malestar, dolor de cabeza, aumento de la temperatura corporal.

A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Se debe planear la aplicación de la prueba con Diaskintest® antes de la realización de las vacunas profilácticas. Si se aplicaron las vacunas profilácticas, entonces la prueba con Diaskintest® se debe realizar después de 1 mes de la vacuna.

Reacciones adversas: A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Dosificación y grupo etario: La prueba se debe realizar según prescripción médica en niños, adolescentes y adultos, por una enfermera especialmente capacitada, que tenga autorización para hacer test intradérmicos. El producto se debe aplicar estrictamente por vía intradérmica. Para la realización de la prueba se deben utilizar jeringas tuberculínicas y agujas delgadas cortas con un corte inclinado. Antes de la utilización es necesario verificar las fechas de fabricación y de vencimiento.

Se recomienda no utilizar el producto luego de 2 horas de la apertura de la ampolla. Con la jeringa se deben tomar 0,2 mL (dos dosis) del producto Diaskintest® y dejar salir solución hasta la marca de 0,1 mL en un tampón de algodón estéril.

La prueba se debe realizar a los examinados en posición sentada. Después de haber tratado el sitio de la piel sobre la superficie interna de la tercera media del antebrazo con alcohol etílico al 70%, en las capas superiores de la piel estirada paralelamente a su superficie, debe aplicar 0,1 mL del producto Diaskintest®.

Al realizar la prueba, por regla, se forma en la piel una pápula en forma de “corteza de limón” de un tamaño de 7-10 mm de diámetro de color blancuzco.

A las personas, en cuyas anamnesis hubo manifestaciones de alergia inespecífica, se recomienda realizar la prueba utilizando el método de fármacos desensibilizadores durante 7 días (5 días antes de la aplicación de la prueba y 2 días después de ella).

El resultado de la prueba debe ser valorado ya sea por un médico o una enfermera capacitada cuando hayan transcurrido 72 horas desde el momento de haber sido realizada, midiendo el tamaño transversal (en relación al eje del antebrazo) de la hiperemia del infiltrado (pápula) en milímetros con una regla transparente. Se tiene en cuenta la hiperemia en caso que no exista infiltrado.

La reacción de respuesta a la prueba se considera:

- Negativa – cuando no exista infiltrado e hiperemia o en presencia de “reacción a la inyección” hasta de 2 mm;
- Dudosa – en presencia de hiperemia sin infiltrado;
- Positiva – en presencia de infiltrado (pápula) de cualquier tamaño;

Las reacciones positivas a Diaskintest® de manera convencional se diferencian por el grado de manifestación:

- Reacción débilmente manifiesta – en presencia de infiltrado de un tamaño hasta de 5 mm;
- Reacción moderadamente manifiesta – cuando el tamaño del infiltrado es de 5 - 9 mm;
- Reacción manifiesta – cuando el tamaño del infiltrado es de 10 - 14 mm;
- Reacción hiperérgica – cuando el tamaño del infiltrado es de 15 mm y más, cuando haya modificaciones necrótico-vesiculares y/o linfangitis, linfadenitis, independientemente del tamaño del infiltrado;

A diferencia de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, las manifestaciones cutáneas de alergia inespecífica (principalmente de hiperemia) al fármaco, por regla, se observan inmediatamente después de la aplicación de la prueba y por lo general desaparecen a las 48-72 horas.

Diaskintest® no provoca reacción de hipersensibilidad de tipo retardado relacionada con la vacunación BCG.

Por regla no existe reacción a Diaskintest® en:

- Personas no infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*;
- Personas infectadas anteriormente con *Mycobacterium tuberculosis* con infección tuberculosa inactiva;
- Enfermos de tuberculosis en el período de finalización de la involución de los cambios tuberculosos en ausencia de signos de actividad del proceso clínico, radio-tomográficos, instrumentales y de laboratorio;

En personas curadas de tuberculosis.

Simultáneamente, la prueba con Diaskintest® puede ser negativa en enfermos de tuberculosis con trastornos inmuno-patológicos manifiestos, debidos a un desarrollo grave del proceso tuberculoso, en personas en los estadios tempranos de infección con *Mycobacterium tuberculosis*, en estadios tempranos del proceso tuberculoso en personas con enfermedades concomitantes, acompañadas de un estado de inmunodeficiencia.

En los documentos de control se deben anotar: a) el nombre del producto; b) la empresa fabricante, el número de serie, la fecha de vencimiento; c) la fecha de realización de la prueba; d) la aplicación del producto en el antebrazo izquierdo o derecho; e) el resultado de la prueba.

Vía de administración: Intradérmica.

Interacciones A personas sanas con resultado negativo de la prueba, se les pueden aplicar vacunas profilácticas (excepto de BCG) inmediatamente después de la valoración y el control del resultado de la prueba.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014000907, generado por el Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.1., con el fin de que sean aprobados los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda negar el producto de la referencia por cuanto el interesado no allegó la caracterización completa del producto tal y como se solicitó mediante Acta No. 51 de 2013, numeral 3.1.3.1.

3.1.3.4. HUMULIN R SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 27191
Radicado : 2014036911
Fecha : 2014/04/23
Interesado : Eli Lilly

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene insulina zinc humana (Origen ADN Recombinante) 100 IU

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiente útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, hipoglucemia, No cambie de insulina sin consultar a su médico. Úsese bajo control médico. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos digestivos. Debe evitarse su administración con antiácidos. Absorbentes intestinales, y enzimas digestivas. Primer trimestre del embarazo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada. Teniendo en cuenta que son cambios mayores que tienen el potencial de incidir sobre la identidad, potencia, calidad y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto, además de establecer un nuevo banco maestro de células.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar las modificaciones en el proceso de fabricación para el producto de la referencia y el establecimiento de un nuevo banco maestro de células, dado que las mismas no afectan la seguridad y eficacia del producto final, teniendo en cuenta las validaciones presentadas.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 109 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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

3.1.3.5. HUMULIN® 70/30

Expediente : 46571
Radicado : 2014036909
Fecha : 2014/04/28
Interesado : Eli Lilly

Composición: Cada mL contiene insulina isófona humana (origen ADN recombinante) 70 UI, insulina humana (origen ADN recombinante) 30 UI.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada. Teniendo en cuenta que son cambios mayores que tienen el potencial de incidir sobre la identidad, potencia, calidad y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto, además de establecer un nuevo banco maestro de células.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar las modificaciones en el proceso de fabricación para el producto de la referencia y el establecimiento de un nuevo banco maestro de células, dado que las mismas no afectan la seguridad y eficacia del producto final, teniendo en cuenta las validaciones presentadas.

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

3.1.3.6. HUMULIN N SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 2014036108
Fecha : 28/03/2014
Interesado : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL contiene insulina zinc isófona humana (origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones : Hipoglicemiente útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada. Teniendo en cuenta que son cambios mayores que tienen el potencial de incidir sobre la identidad, potencia, calidad y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto, además de establecer un nuevo banco maestro de células

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar las modificaciones en el proceso de fabricación para el producto de la referencia y el establecimiento de un nuevo banco maestro de células, dado que las mismas no afectan la seguridad y eficacia del producto final, teniendo en cuenta las validaciones presentadas.

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

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 111 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.3.7. GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18

Expediente : 19972109
Radicado : 2014031769
Fecha : 2014/04/24
Interesado : Merck & Co. Inc.

Composición:

Proteína L1 VPH tipo 6 20 µg 0.5 mL
Proteína L1 VPH tipo 11 40 µg 0.5 mL
Proteína L1 VPH tipo 16 40 µg 0.5 mL
Proteína L1 VPH tipo 18 20 µg 0.5 mL

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

Indicaciones: Gardasil es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones pre cancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones causadas por el virus de papiloma humano (VPH) Gardasil está indicado para prevenir las siguientes enfermedades: Cáncer cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11. Además de prevenir las siguientes lesiones pre cancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 adenocarcinoma cervical in situ (AIS), Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1 o neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3, Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3, NIV grado 1 y niva grado 1, Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3. Gardasil está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de virus de papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna: Cáncer anal causado por VPH tipos 16 y 18 o verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por VPH tipos 6 y 11 y las siguientes lesiones pre cancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18: o neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir más dosis de Gardasil.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud allegada bajo el radicado de la referencia:

1. Actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación de la sustancia activa.
2. Aprobación del fabricante adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.
3. De igual manera, se solicita evaluación y concepto acerca de completar la información de seguridad del medicamento de la siguiente manera:

- En la información de contraindicaciones incluir:

No administrar por vía intravascular, subcutánea e intradérmica

Lo anterior según información que reposa en el inserto versión 022011 acogida por la sala en el Acta No. 09 de 2012, numeral 3.3.11. aprobado por este despacho mediante Resolución No. 2012022033 de agosto de 2012, con radicado 2012047920 y la información que reposa en el inserto versión 11020143 acogida por la Sala en el Acta No. 09 de 2012, numeral 3.3.11., aprobado por este despacho mediante Resolución No. 2012022033 de agosto de 2012, con radicado 2012047920.

- La administración de Gardasil debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

(Según la información aprobada por la EMA que se encuentra adjunta y la información de los insertos atrás referidos)

4. En la información de precauciones y advertencias incluir:

- Como es el caso de cualquier vacuna la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

- Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal, NIC, NIV, o NIVA.
- Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH
- Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.
- Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes el sincope alguna vez asociados con caídas, se ha presentado después de la vacunación con Gardasil® por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de Gardasil®
- Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora un defecto genético. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). U otras causas. Podría tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa
- Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

(Según la información aprobada por la EMA y la información de los insertos atrás referidos.)

- Vacunación durante el embarazo: No se recomienda la vacunación durante el periodo de gestación debido a ausencia de estudios clínicos que demuestre seguridad

(Según la información referida en el artículo information sheet observed rate of vaccine reactions human papilloma virus vaccine. global vaccine safety de la OMS y la información de los insertos atrás referidos.)

- Incidencia sobre el síndrome de Guillan-barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea y mareos (y demás eventos adversos mencionados en la literatura anexa según lo considere la sala)

Así las cosas, las contraindicaciones, precauciones y advertencias para el producto corresponderían a:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir más dosis de Gardasil. No administrar por vía intravascular, subcutánea e intradérmica. La administración de Gardasil debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

Precauciones y advertencias: Como es el caso de cualquier vacuna la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal, NIC, NIV, o NIVA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes el sincope alguna vez asociados con caídas, se ha presentado después de la vacunación con Gardasil® por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de Gardasil®. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora un defecto genético. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). U otras causas. Podría tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos. Vacunación durante el embarazo: No se recomienda la vacunación durante el periodo de gestación debido a ausencia de estudios clínicos que demuestre seguridad.

Y las que la sala considere según la solicitud referida en el punto 2 acerca de la incidencia sobre el síndrome de Guillan-barré, trombosis venosa, mialgias, artralgiás, cefalea, mareos y demás precauciones y advertencias referidas en la literatura.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la Actualización de la etapa de filtración durante el proceso de fabricación del principio activo, dado que la misma no afectan la seguridad y

eficacia del producto final, y el fabricante adicional del principio activo: Merck Sharp Dohme Corp, Elkon Virginia USA.

Adicionalmente, de acuerdo a la solicitud del interesado, la Sala considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para el producto de la referencia, deben quedar así:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® no deben recibir más dosis de Gardasil®. No administrar por vía intravascular, subcutánea e intradérmica. La administración de Gardasil® debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la inmunización.

Precauciones y advertencias: Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil® puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal, NIC, NIV, o NIVA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Sincope (desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes el síncope alguna vez asociados con caídas, se ha presentado después de la vacunación con Gardasil® por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de Gardasil®. Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora un defecto genético. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). U otras causas. Podría tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa. Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos. Vacunación durante el embarazo: No se recomienda la vacunación durante el periodo de gestación debido a ausencia de estudios clínicos que demuestre seguridad. Síndrome de Guillan-barré, trombosis venosa, mialgias, artralgias, cefalea, mareos.

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

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. DIAB-T

Expediente : 20075748
Radicado : 2014043309
Fecha : 11/04/2014
Interesado : LaFrancol S.A.S
Fabricante : LaFrancol S.A.S

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene: Vitamina A Betacarotenos 1000 UI; Vitamina E 30 UI; Vit.D3 400UI; Biotina 30 µg; Ácido Pantoténico 10 mg; Vit.B12 24 µg; Ácido Fólico 400 µg; Vitamina C 65 mg; Nicotinamida 14 µg; Piridoxina 2 mg; Rivoflavina (B2) 1 mg; Tiamina (B1) 30 mg; Ácido Alpha Lipoico 100 mg; Luteína 500 µg; Minerales: Calcio 24 mg; Magnesio 200 mg; Potasio 100 mg. Oligoelementos: Cromo 200 µg; Zinc 15mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Suplemento de vitaminas y minerales, coadyuvante en personas que presentan deficiencia o aumento en la demanda de los elementos constitutivos de la fórmula.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones: Como cualquier otro medicamento, en embarazo o lactancia, se debe consultar previamente al médico antes de tomar este producto.

Advertencias: Este producto se debe mantener fuera del alcance de los niños. No se debe exceder la dosis recomendada. Pacientes que estén consumiendo otro multivitamínico y/o multimineral que contenga ingredientes similares, deben suspenderlo.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos 1 tableta diaria

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 117 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Sales de potasio: El uso concomitante puede desencadenar sobredosificación con digitálicos. Los antagonistas H2 pueden alterara la absorción de la B12. La vitamina B6 puede interferir con la respuesta antiparkinsoniana de la levodopa. Metotrexato: El ácido fólico puede interferir con los efectos antifolato.

Efectos Adversos: En términos generales los más frecuentes son de tipo gastrointestinal como malestar estomacal y/o abdominal, estreñimiento, diarrea, náusea.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de nueva asociación.
- Aprobación de concentración.
- Aprobación de forma farmacéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y de acuerdo a las concentraciones, características y el uso del producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora remite ésta solicitud la Sala Especializada de Productos Naturales por considerar que es de su competencia.

3.1.4.2. SIMBRINZA® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20075435
Radicado : 2014039797
Fecha : 07/04/2014
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A
Fabricante : Alcon-Couvreur N.V.

Composición: Cada mL contiene brinzolamida 10 mg + brimonidina tartrato 2 mg

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 118 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica.

Indicaciones: Disminución de la Presión Intraocular elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto ó hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo(s) o a alguno de los excipientes, a las sulfamidas.
- Pacientes que recibieron terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).
- Pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con acidosis hiperclorémica.
- Recién nacidos y los lactantes menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:

Cuando se usa oclusión nasolacrimal o cierre de los párpados por 2 minutos, el sistema de absorción es reducido. Esto puede resultar en una disminución de los eventos adversos y un incremento de la actividad local.

Para prevenir contaminación del gotero o del producto, deben tomarse las precauciones de no tocar los párpados, áreas alrededor u otras superficies con el gotero de producto. Los pacientes deben ser instruidos en mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.

Simbrinza puede utilizarse concomitantemente con otros fármacos oftálmicos de uso tópico para bajar la presión intraocular. Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, los medicamentos deben ser administrados por lo menos 5 minutos de separación.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto. La dosis no debe exceder 1 gota en el ojo afectado (s) 3 veces al día

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El medicamento no se debe inyectar. Los pacientes deben ser instruidos de no tragar Simbrinza.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 119 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Efectos Oculares:

Simbrinza no se ha estudiado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y no se recomienda su uso en estos pacientes.

El posible papel de la brinzolamida sobre la función endotelial de la córnea no se ha investigado en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con bajo recuento de células endoteliales). Específicamente, los pacientes que llevaba lentes de contacto no se han estudiado y un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando se usa brinzolamida es recomendable, debido a que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los pacientes con córneas alteradas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales. Simbrinza puede ser utilizado mientras se usan lentes de contacto, siempre y cuando se haga un cuidadoso control.

- Efectos sistémicos:

Simbrinza contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, el uso de este medicamento debe interrumpirse.

- Trastornos cardíacos:

Después de la administración de Simbrinza, se observaron pequeñas disminuciones en la presión arterial en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución al utilizar medicamentos como los antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos concomitantemente con Simbrinza o en pacientes con enfermedad cardiovascular descontrolada, grave o inestable y descontrolada.

Simbrinza debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

- Alteraciones ácido / base:

Alteraciones ácido -base se han reportado con los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Simbrinza contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra tópicamente, es absorbido sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas que se han atribuido a los inhibidores carbónica por vía oral (es decir, perturbaciones ácido-base) pueden ocurrir con la administración tópica.

Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Simbrinza está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

- Insuficiencia hepática:

Simbrinza no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

- Estado de alerta mental:

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden afectar la capacidad para realizar tareas que requieran estar alerta mental y/o coordinación física en pacientes de edad avanzada. Simbrinza se absorbe sistémicamente y por lo tanto esto puede ocurrir con la administración tópica.

- El tratamiento concomitante:

Hay un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y Simbrinza. La administración concomitante de Simbrinza y los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no se ha estudiado y no se recomienda.

El uso concomitante de salicilatos (por ejemplo, aspirina) con Simbrinza no es recomendado especialmente con altas dosis (> 1 g al día), ya que puede conducir a la disminución de la eficacia del salicilato, toxicidad en el SNC, acidosis metabólica y otras reacciones adversas.

- Cloruro de Benzalconio:

Simbrinza contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Lentes de contacto blandas se

debe evitar. Los pacientes deben ser instruidos para eliminar lentes de contacto antes de la aplicación de Simbrinza y espere al menos 15 minutos antes de la reinsertación.

También se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se requiere monitoreo cercano con el uso frecuente o prolongado.

- Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Simbrinza en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años no ha sido establecida y su uso no está recomendado en niños o adolescentes.

- Embarazo:

No existe o hay cantidad limitada de datos sobre el uso de Simbrinza en mujeres embarazadas. Brinzolamida fue teratogénica en ratas, pero no en conejos, tras la administración sistémica. Los estudios en animales con brimonidina oral, no muestran efectos dañinos directos sobre la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina cruzó la placenta y entró en la circulación fetal en una medida limitada. Simbrinza no es recomendable durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

- Lactancia:

Se desconoce si Simbrinza tópica se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que tras la administración oral, mínimo niveles de brinzolamida se excretan en la leche materna. La brimonidina administrada oralmente se excreta en la leche materna. Simbrinza no debe ser utilizado por mujeres lactantes.

- Fertilidad:

Los datos preclínicos no muestran ningún efecto de brinzolamida o brimonidina sobre la fertilidad. No hay datos sobre el efecto de la administración ocular tópica de Simbrinza sobre la fertilidad humana.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Simbrinza tiene una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la

capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si hay visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, pueden afectar la capacidad de los pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieren el estado de alerta mental y/o coordinación física.

El componente de brimonidina Simbrinza puede causar fatiga y/o somnolencia, que puede poner en peligro la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En los ensayos clínicos con Simbrinza dosificados dos veces al día, las reacciones adversas más comunes fueron hiperemia ocular y reacciones alérgicas que ocurren en aproximadamente el 6-7% de los pacientes. El perfil de seguridad de Simbrinza fue similar a la de los componentes individuales (brinzolamida 10 mg/ml y brimonidina 2mg/ml) y no dio lugar a un riesgo adicional para los pacientes en relación con los riesgos conocidos de la componentes individuales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con Simbrinza dosificación de dos veces al día y se clasifican de acuerdo a la convención siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y muy raras ($<1/10,000$). Dentro cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Systema - Órgano Clasificación	Termino Preferido MedMRA
Alteraciones Psiquiátricas	Poco Frecuentes: Insomnio
Alteraciones en Sistema Nervioso	Frecuentes: Somnolencia, Disgeusia Poco Frecuentes: Dolor de Cabeza
Alteraciones Oculares	Frecuentes: Alergia ocular, queratitis, dolor ocular, molestias oculares, vision

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 123 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	borrosa, hiperemia ocular. Poco frecuentes: erosión corneal, blefaritis, depósitos corneales (queráticos precipitados), trastorno conjuntival(papilas), fotofobia, párpados edema, edema conjuntival, sequedad ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado, eritema palpebral sensación anormal en el ojo, astenopia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: Vértigo
Alteraciones Vasculares	Poco Frecuentes: Hipotensión
Alteraciones Respiratorias, torácicas y mediastinales	Poco frecuentes: sequedad de garganta, congestión nasal, sequedad nasal, goteo retrorinal
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes: sequedad en la boca Poco frecuentes: dispepsia, malestar abdominal, parestesia oral.
Alteraciones en la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuentes: dermatitis de contacto
Trastornos generales y el lugar de administración condiciones	Poco frecuentes: residuos de medicamentos

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La combinación fija de Simbrinza contiene el principio activo brinzolamida y tartrato de brimonidina. Otras reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos con Simbrinza pero asociado con el uso de los componentes individuales pueden producirse potencialmente. Las reacciones adversas asociadas a los componentes individuales se presentan dentro de su respectiva ficha técnica.

Disgeusia (sabor amargo o inusual en la boca después de la instilación) fue reacción adversa sistémica más común, asociada con el uso de Simbrinza (3,4%). Es probable

que sea causada por el paso de las gotas por la nasofaringe a través del conducto naso lagrimal y se debe principalmente a la brinzolamida. Oclusión naso lagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la instilación pueden ayudar reducir la incidencia de este efecto.

Simbrinza contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos son generalmente asociada con los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos. El mismo tipo de reacciones adversas atribuibles a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden ocurrir con la administración tópica.

Las reacciones adversas asociadas comúnmente con el componente brimonidina de Simbrinza incluyen el desarrollo de las reacciones alérgicas oculares, fatiga y/o somnolencia y sequedad de boca. El uso de brimonidina se ha asociado con una disminución mínima en la presión arterial. Algunos pacientes que se dosifican con Simbrinza experimentaron disminuciones en la presión sanguínea similares a los observados con el uso de brimonidina como mono terapia

- Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Simbrinza en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años no ha sido establecida. Simbrinza no se recomienda en niños o adolescentes. Simbrinza es contraindicado en neonatos y lactantes menores de 2 años.

La notificación de reacciones adversas sospechosas, después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud a reportar cualquier sospecha de reacción adversa a la compañía

Interacciones:

No hay estudios específicos de interacción farmacológica con Simbrinza.

Simbrinza está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la mono amino oxidasa y pacientes, con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenagica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).

Estudios de interacciones medicamentosas específicos no se han realizado con Simbrinza, la posibilidad de un efecto potencializador del efecto de los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes y anestésicos) debe ser considerado.

No hay datos disponibles sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración Simbrinza. Sin embargo, se aconseja precaución con los pacientes que toman medicamentos que pueden afectar el metabolismo y la absorción de circulante aminas (por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato, reserpina).

Agonistas alfa adrenérgicos (por ejemplo, tartrato de brimonidina), como una clase, pueden reducir el pulso y la presión arterial.

Después de la administración de Simbrinza, se observaron pequeñas disminuciones en la presión arterial en algunos pacientes. Se recomienda precaución al utilizar medicamentos como los antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos concomitantemente con Simbrinza.

Se recomienda precaución cuando se inicia (o cambia la dosis de) con un agente sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica) el cual puede interactuar con los agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad, por ejemplo: agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico (por ejemplo, isoprenalina, prazosina).

Se recomienda precaución en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos ya que estos agentes pueden embotar la respuesta hipotensora ocular.

La Brinzolamida, un componente de Simbrinza, es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Alteraciones ácido-base se han reportado con inhibidores de la anhidrasa por vía oral.

La interacción potencial de interacción debe ser considerada en pacientes que reciben Simbrinza.

Hay un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que recibieron un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y brinzolamida tópica. No se recomienda la administración concomitante de Simbrinza y los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

El uso concomitante de salicilatos (por ejemplo, aspirina) con Simbrinza no es recomendable especialmente con tratamientos a alta dosis (> 1 g al día), ya que puede conducir a la disminución de la eficacia del salicilato, toxicidad en el SNC, acidosis metabólicas y otras reacciones adversas.

Los citocromos P- 450 responsables del metabolismo de la brinzolamida incluyen CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se espera que los inhibidores de CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhibirán el metabolismo de brinzolamida por CYP3A4. Se recomienda precaución si los inhibidores del CYP3A4 se administran de forma concomitante. Sin embargo, la acumulación de brinzolamida es poco probable debido a que la eliminación renal es la vía principal. La Brinzolamida no es un inhibidor de citocromo P- 450

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en Adultos incluyendo ancianos: La dosis recomendada es una gota de Simbrinza en el ojo afectado, dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

Simbrinza no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática ó renal, por lo tanto no es recomendado en pacientes con daño hepático.

Simbrinza no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (CRCL \leq 30mL/min) o en pacientes con acidosis hiperclorémica. Dado que los componentes de la Brinzolamida y sus metabolitos son excretados predominantemente por el riñón, Simbrinza está contraindicado en este tipo de pacientes.

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de Simbrinza en niños y adolescentes de edad entre 2 y 17 años no han sido establecidos. No hay datos disponibles. Simbrinza no está recomendada en niños y adolescentes. Simbrinza no debe ser usado en neonatos o niños menores de 2 años debido a los inconvenientes de seguridad.

Sobredosis:

En caso de sobredosis con Simbrinza, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. La vía aérea del paciente se debe mantener.

Debido al componente brinzolamida, puede ocurrir, desequilibrio electrolítico, desarrollo de una acidosis y posibles efectos en el sistema nervioso. Los Niveles de electrolitos séricos (especialmente potasio) y los niveles de pH de la sangre deben ser controlados.

Hay información muy limitada con respecto a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único efecto adverso reportado hasta la fecha fue la hipotensión. Se informó que el episodio de hipotensión fue seguida de hipertensión de rebote. El tratamiento de la sobredosis oral incluye la terapia sintomática y de apoyo; las vías respiratorias del paciente debe ser mantenidas.

Se han reportado sobredosis orales de otros alfa- 2 –agonistas causando síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión y convulsiones respiratorias.

Población Pediátrica:

Los efectos adversos graves tras la ingestión accidental de brimonidina por sujetos pediátricos han sido reportados. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del SNC, por lo general coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión y apnea respiratoria y requirieron ingreso a cuidados intensivos con intubación si fue indicado. Se informó que todos los sujetos han hecho una recuperación completa, generalmente dentro de 6-24 horas.

Vía de administración: Oftálmica

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
- Nueva asociación
- Aprobación de inserto e información para prescribir

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

Composición: Cada mL contiene brinzolamida 10 mg + brimonidina tartrato 2 mg

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 128 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica.

Indicaciones: Disminución de la Presión Intraocular elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto ó hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio (s) activo(s) o a alguno de los excipientes, a las sulfamidas.**
- **Pacientes que recibieron terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).**
- **Pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).**
- **Pacientes con insuficiencia renal grave.**
- **Pacientes con acidosis hiperclorémica.**
- **Recién nacidos y los lactantes menores de dos (2) años.**

Precauciones y advertencias:

Cuando se usa oclusión nasolacrimal o cierre de los párpados por 2 minutos, el sistema de absorción es reducido. Esto puede resultar en una disminución de los eventos adversos y un incremento de la actividad local.

Para prevenir contaminación del gotero o del producto, deben tomarse las precauciones de no tocar los párpados, áreas alrededor u otras superficies con el gotero de producto. Los pacientes deben ser instruidos en mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.

Simbrinza[®] puede utilizarse concomitantemente con otros fármacos oftálmicos de uso tópico para bajar la presión intraocular. Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, los medicamentos deben ser administrados con por lo menos 5 minutos de separación.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto. La dosis no debe exceder 1 gota en el ojo afectado (s) 3 veces al día.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El medicamento no se debe inyectar. Los pacientes deben ser instruidos de no tragar Simbrinza.

- Efectos Oculares:

Simbrinza[®] no se ha estudiado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y no se recomienda su uso en estos pacientes.

El posible papel de la brinzolamida sobre la función endotelial de la córnea no se ha investigado en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con bajo recuento de células endoteliales). Específicamente, los pacientes que llevaba lentes de contacto no se han estudiado y un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando se usa brinzolamida es recomendable, debido a que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los pacientes con córneas alteradas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales. Simbrinza[®] puede ser utilizado mientras se usan lentes de contacto, siempre y cuando se haga un cuidadoso control.

- Efectos sistémicos:

Simbrinza contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, el uso de este medicamento debe interrumpirse.

- Trastornos cardíacos:

Después de la administración de Simbrinza[®], se observaron pequeñas disminuciones en la presión arterial en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución al utilizar medicamentos como los antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos concomitantemente con Simbrinza[®] o en pacientes con enfermedad cardiovascular descontrolada, grave o inestable y descontrolada.

Simbrinza debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiítis obliterante.

- **Alteraciones ácido / base:**

Alteraciones ácido - base se han reportado con los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Simbrinza contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra tópicamente, es absorbido sistémicamente. Los mismos tipos de reacciones adversas que se han atribuido a los inhibidores carbónica por vía oral (es decir, perturbaciones ácido-base) pueden ocurrir con la administración tópica.

Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Simbrinza® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

- **Insuficiencia hepática:**

Simbrinza no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

- **Estado de alerta mental:**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden afectar la capacidad para realizar tareas que requieran estar alerta mental y/o coordinación física en pacientes de edad avanzada. Simbrinza® se absorbe sistémicamente y por lo tanto esto puede ocurrir con la administración tópica.

- **El tratamiento concomitante:**

Hay un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y Simbrinza®. La administración concomitante de Simbrinza® y los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no se ha estudiado y no se recomienda.

El uso concomitante de salicilatos (por ejemplo, aspirina) con Simbrinza® no es recomendado especialmente con altas dosis (> 1 g al día), ya que puede conducir a la disminución de la eficacia del salicilato, toxicidad en el SNC, acidosis metabólica y otras reacciones adversas.

- **Cloruro de Benzalconio:**

Simbrinza[®] contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de los lentes de contacto blandos. Lentes de contacto blandas se debe evitar. Los pacientes deben ser instruidos para eliminar lentes de contacto antes de la aplicación de Simbrinza[®] y esperar al menos 15 minutos antes de la re inserción.

También se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se requiere monitoreo cercano con el uso frecuente o prolongado.

- Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Simbrinza[®] en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años no ha sido establecida y su uso no está recomendado en niños o adolescentes.

- Embarazo:

No existe o hay cantidad limitada de datos sobre el uso de Simbrinza[®] en mujeres embarazadas. Brinzolamida fue teratogénica en ratas, pero no en conejos, tras la administración sistémica. Los estudios en animales con brimonidina oral, no muestran efectos dañinos directos sobre la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina cruzó la placenta y entró en la circulación fetal en una medida limitada. Simbrinza[®] no es recomendable durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

- Lactancia:

Se desconoce si Simbrinza[®] tópica se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que tras la administración oral, mínimo niveles de brinzolamida se excretan en la leche materna. La brimonidina administrada oralmente se excreta en la leche materna. Simbrinza no debe ser utilizado por mujeres lactantes.

- Fertilidad:

Los datos preclínicos no muestran ningún efecto de brinzolamida o brimonidina sobre la fertilidad. No hay datos sobre el efecto de la administración ocular tópica de Simbrinza sobre la fertilidad humana.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Simbrinza® tiene una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si hay visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales, pueden afectar la capacidad de los pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieren el estado de alerta mental y/o coordinación física.

El componente brimonidina de **Simbrinza®** puede causar fatiga y/o somnolencia, que puede poner en peligro la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

En los ensayos clínicos con **Simbrinza®** dosificados dos veces al día, las reacciones adversas más comunes fueron hiperemia ocular y reacciones alérgicas que ocurren en aproximadamente el 6-7% de los pacientes. El perfil de seguridad de **Simbrinza®** fue similar a la de los componentes individuales (brinzolamida 10 mg/mL y brimonidina 2mg/mL) y no dio lugar a un riesgo adicional para los pacientes en relación con los riesgos conocidos de la componentes individuales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos con **Simbrinza®** dosificación de dos veces al día y se clasifican de acuerdo a la convención siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y muy raras ($<1/10,000$). Dentro cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Systema - Órgano Clasificación	Termino Preferido MedMRA
Alteraciones Psiquiátricas	Poco Frecuentes: Insomnio
Alteraciones en Sistema	Frecuentes: Somnolencia,

Nervioso	Disgeusia Poco Frecuentes: Dolor de Cabeza
Alteraciones Oculares	Frecuentes: Alergia ocular, queratitis, dolor ocular, molestias oculares, vision borrosa, hiperemia ocular. Poco frecuentes: erosión corneal, blefaritis, depósitos corneales (queráticos precipitados), trastorno conjuntival(papilas), fotofobia, párpados edema, edema conjuntival, sequedad ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado, eritema palpebral sensación anormal en el ojo, astenopia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: Vértigo
Alteraciones Vasculares	Poco Frecuentes: Hipotensión
Alteraciones Respiratorias, torácicas y mediastinales	Poco frecuentes: sequedad de garganta, congestión nasal, sequedad nasal, goteo retronasal
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes: sequedad en la boca Poco frecuentes: dispepsia, malestar abdominal, parestesia oral.
Alteraciones en la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuentes: dermatitis de contacto
Trastornos generales y el lugar de administración condiciones	Poco frecuentes: residuos de medicamentos

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

La combinación fija de Simbrinza[®] contiene el principio activo brinzolamida y tartrato de brimonidina. Otras reacciones adversas no observadas en ensayos

clínicos con Simbrinza[®] pero asociado con el uso de los componentes individuales pueden producirse potencialmente. Las reacciones adversas asociadas a los componentes individuales se presentan dentro de su respectiva ficha técnica.

Disgeusia (sabor amargo o inusual en la boca después de la instilación) fue reacción adversa sistémica más común, asociada con el uso de Simbrinza[®] (3,4%). Es probable que sea causada por el paso de las gotas por la nasofaringe a través del conducto naso lagrimal y se debe principalmente a la brinzolamida. Oclusión naso lagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la instilación pueden ayudar reducir la incidencia de este efecto.

Simbrinza[®] contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos son generalmente asociados con los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos. El mismo tipo de reacciones adversas atribuibles a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden ocurrir con la administración tópica.

Las reacciones adversas asociadas comúnmente con el componente brimonidina de Simbrinza[®] incluyen el desarrollo de las reacciones alérgicas oculares, fatiga y/o somnolencia y sequedad de boca. El uso de brimonidina se ha asociado con una disminución mínima en la presión arterial. Algunos pacientes que se dosifican con Simbrinza[®] experimentaron disminuciones en la presión sanguínea similares a los observados con el uso de brimonidina como mono terapia

- Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Simbrinza[®] en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años no ha sido establecida. Simbrinza[®] no se recomienda en niños o adolescentes. Simbrinza[®] es contraindicado en neonatos y lactantes menores de 2 años.

La notificación de reacciones adversas sospechosas, después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite supervisión continua de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

No hay estudios específicos de interacción farmacológica con Simbrinza®.

Simbrinza® está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la mono amino oxidasa y pacientes, con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenárgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).

Estudios de interacciones medicamentosas específicos no se han realizado con Simbrinza®, la posibilidad de un efecto potencializador del efecto de los depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes y anestésicos) debe ser considerado.

No hay datos disponibles sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración Simbrinza®. Sin embargo, se aconseja precaución con los pacientes que toman medicamentos que pueden afectar el metabolismo y la absorción de circulante aminas (por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato, reserpina).

Agonistas alfa adrenérgicos (por ejemplo, tartrato de brimonidina), como una clase, pueden reducir el pulso y la presión arterial.

Después de la administración de Simbrinza®, se observaron pequeñas disminuciones en la presión arterial en algunos pacientes. Se recomienda precaución al utilizar medicamentos como los antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos concomitantemente con Simbrinza®.

Se recomienda precaución cuando se inicia (o cambia la dosis de) con un agente sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica) el cual puede interactuar con los agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad, por ejemplo: agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico (por ejemplo, isoprenalina, prazosina).

Se recomienda precaución en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos ya que estos agentes pueden embotar la respuesta hipotensora ocular.

La Brinzolamida, un componente de Simbrinza®, es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Alteraciones ácido - base se han reportado con inhibidores de la anhidrasa por vía oral.

La interacción potencial de interacción debe ser considerada en pacientes que reciben Simbrinza®.

Hay un potencial de efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que recibieron un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y brinzolamida tópica. No se recomienda la administración concomitante de Simbrinza® y los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

El uso concomitante de salicilatos (por ejemplo, aspirina) con Simbrinza® no es recomendable especialmente con tratamientos a alta dosis (> 1 g al día), ya que puede conducir a la disminución de la eficacia del salicilato, toxicidad en el SNC, acidosis metabólicas y otras reacciones adversas.

Los citocromos P- 450 responsables del metabolismo de la brinzolamida incluyen CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se espera que los inhibidores de CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhibirán el metabolismo de brinzolamida por CYP3A4. Se recomienda precaución si los inhibidores del CYP3A4 se administran de forma concomitante. Sin embargo, la acumulación de brinzolamida es poco probable debido a que la eliminación renal es la vía principal. La Brinzolamida no es un inhibidor de citocromo P- 450

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en Adultos incluyendo ancianos: La dosis recomendada es una gota de Simbrinza® en el ojo afectado, dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

Simbrinza® no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática ó renal, por lo tanto no es recomendado en pacientes con daño hepático.

Simbrinza® no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa (CRCL ≤ 30mL/min) o en pacientes con acidosis hiperclorémica. Dado que los componentes de la Brinzolamida y sus metabolitos son excretados predominantemente por el riñón, Simbrinza® está contraindicado en este tipo de pacientes.

Población Pediátrica:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 137 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La seguridad y eficacia de Simbrinza[®] en niños y adolescentes de edad entre 2 y 17 años no han sido establecidos. No hay datos disponibles. Simbrinza[®] no está recomendada en niños y adolescentes. Simbrinza[®] no debe ser usado en neonatos o niños menores de 2 años debido a los inconvenientes de seguridad.

Sobredosis:

En caso de sobredosis con Simbrinza[®], el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. La vía aérea del paciente se debe mantener.

Debido al componente brinzolamida, puede ocurrir, desequilibrio electrolítico, desarrollo de una acidosis y posibles efectos en el sistema nervioso. Los Niveles de electrolitos séricos (especialmente potasio) y los niveles de pH de la sangre deben ser controlados.

Hay información muy limitada con respecto a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único efecto adverso reportado hasta la fecha fue la hipotensión. Se informó que el episodio de hipotensión fue seguida de hipertensión de rebote. El tratamiento de la sobredosis oral incluye la terapia sintomática y de apoyo; las vías respiratorias del paciente debe ser mantenidas.

Se han reportado sobredosis orales de otros alfa- 2 –agonistas causando síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión y convulsiones respiratorias.

Población Pediátrica:

Los efectos adversos graves tras la ingestión accidental de brimonidina por sujetos pediátricos han sido reportados. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del SNC, por lo general coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión y apnea respiratoria y requirieron ingreso a cuidados intensivos con intubación si fue indicado. Se informó que todos los sujetos han hecho una recuperación completa, generalmente dentro de 6-24 horas.

Vía de administración: Oftálmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N60

La Sala considera que el interesado debe allegar el Inserto y la Información para prescribir en idioma español 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.

3.1.4.3. TADASA®

Expediente : 20076329
Radicado : 2014049198
Fecha : 28/04/2014
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina (Unigel) contiene Ácido Acetil Salicílico 81 mg, Omega 3 Etil Éster al 84%(Equivalente a 840 mg de EPA +DHA) 1g

Forma farmacéutica: Cada cápsula blanda de gelatina (Unigel)

Indicaciones: Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o cualquiera de sus componentes o derivados marinos; pacientes con úlcera péptica, hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes.

- No debe usarse en infecciones por influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años

Precauciones y advertencias:

Pruebas de laboratorio:

En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con Unigel.

En algunos pacientes, tratados con EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST.

En algunos pacientes, puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: Unigel contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/Kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/Kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso de Drogas y Dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de Unigel

En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Reacciones adversas:

- Ligadas ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA):

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA				
Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
Eructos	29	4	5	1
Dispepsia	22	3	6	2
Alteraciones del gusto	27	4	1	<1
*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.				

Trastornos del Sistema digestivo: Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.
Trastornos metabólicos y nutricionales: Aumento de ALT y AST.
Trastornos de la piel: Prurito y sarpullido.

- Ligadas a Ácido Acetil Salicílico:

Los efectos adversos más comunes del ASA a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como:

- ✓ Náuseas
- ✓ Dispepsia
- ✓ Vómitos

Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H₂-antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

Interacciones: Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico.

Dosificación y Grupo Etario:

Uso en poblaciones específicas: Embarazo categoría C:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si esta combinación puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o puede afectar la capacidad reproductiva. Debe utilizarse durante el

embarazo sólo si el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.

Datos en estudios animales: En ratas hembras que recibieron dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día de EPA+DHA, (5 veces la exposición sistémica humana con una dosis de 4 g/día basado en la comparación de la superficie corporal), comenzando dos semanas antes del apareamiento y continuando durante la gestación y la lactancia, no se observaron efectos adversos. Tampoco se observó efectos adversos en ratas preñadas que recibieron dosis orales de 2 g/Kg/día por sonda desde el primer día de gestación, ni en las que lo recibieron a partir del día 14 de gestación hasta el día 21 de lactancia.

Madres lactantes: No se sabe si los etil-ésteres de ácidos grasos omega-3 se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra a una mujer lactante.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Un número limitado de pacientes mayores de 65 años han sido reclutados en los estudios clínicos de EPA + DHA. La seguridad y eficacia en los sujetos mayores de 60 años no parecen diferir de los de los sujetos menores de 60 años de acuerdo a los resultados.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que la asociación propuesta no es racional y no se presenta suficiente evidencia clínica que permita demostrar la eficacia y seguridad del producto.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 143 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

3.1.5.1. EPAMIN® XR 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20075633
Radicado : 2014041897 / 14035057 / 14042542
Fecha : 10/04/2014 y 10/04/2014
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Pharmaceuticals LLC

Composición: Cada cápsulas de liberación prolongada contiene fenitoína sódica 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones: Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.

Contraindicaciones: Pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los excipientes, o a otras hidantoínas. Embarazo. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. Administración concomitante con delavirdina.

Precauciones: La determinación de niveles séricos de fenitoína puede ser necesaria para lograr ajuste óptimo de la dosis. Adminístrese con precaución en:

- Pacientes ancianos o aquellos que están gravemente enfermos.
- Metabolizadores lentos del medicamento.
- Pacientes diabéticos.

Se recomienda realizar medición de niveles plasmáticos ante cualquier síntoma de toxicidad aguda y reducir la dosis si los niveles plasmáticos son excesivos; si los síntomas persisten se recomienda suspender el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes la importancia de adherir al régimen de dosificación prescrito y la correcta higiene dental. Los signos y síntomas de cualquier toxicidad temprana deben ser reportados inmediatamente al médico, al igual que el uso de cualquier otro medicamento. No se recomienda su uso en madres lactando.

Advertencias: La suspensión abrupta de la fenitoína puede precipitar el estado epiléptico. Los antiepilépticos aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas.

Suspender si surgen signos de erupción, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con síntomas de eosinofilia y sistémicos, también conocido como hipersensibilidad multiorgánica. Fenitoína aumenta el metabolismo de la vitamina D y puede disminuir sus niveles. El consumo prolongado de alcohol afecta los niveles séricos de fenitoína. Exacerbación de la porfiria.

Dosificación y Grupo Etario: Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación inmediata de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulado con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Generales: La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas para ajustes óptimos de la dosis. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL. Con la dosis recomendada, podría requerirse un periodo de siete a diez días para alcanzar las concentraciones sanguíneas de estado estable con fenitoína y cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Dosis una vez al día: En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis divididas de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas

plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

Dosis inicial: Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral

Inicialmente, un gramo de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas. La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad hepática o renal:

Debido al aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Adultos Mayores:

La depuración de fenitoína se disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Pacientes Pediátricos:

Inicialmente, 5 mg/Kg/día en dos o tres dosis igualmente divididas, con posología subsiguiente individualizada a un máximo de 300 mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es usualmente 4 a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis para adultos mínima (300 mg/día).

Vía de Administración: Oral

Interacciones: La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadores de medicamentos. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más frecuentes son las siguientes:

Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

- Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de fenitoína incluyen: consumo prolongado de alcohol, amiodarona, antiepilépticos (etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metisuximida, topiramato), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), capecitabina cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, estrógenos, fluorouracilo, fluoxetina, fluvastatina, fluvoxamina, antagonistas de H₂ (por ejemplo cimetidina), halotano, isoniazida, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfonamidas (por ejemplo sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim), tracrolimus, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.

- Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones de fenitoína, incluyen: antineoplásicos usualmente en combinación (por ejemplo bleomicina, carboplatina, cisplatina, doxorubicina, metotrexate) usualmente como politerapia con carbamazepina, abuso crónico de alcohol, ácido fólico, fosamprenavir, nelfinavir, reserpina, ritonavir, hierba de San Juan, sucralfato y vigabatrina.
- La administración de fenitoína con preparaciones que aumentan el pH gástrico (por ejemplo suplementos o antiácidos que contienen carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) pueden afectar la absorción de la fenitoína. En la mayoría de los casos donde las interacciones fueron observadas, el efecto fue la disminución de las concentraciones de fenitoína cuando los medicamentos se toman al mismo tiempo. Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día.
- Los medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína incluyen: fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico. De manera similar, el efecto de la fenitoína sobre las concentraciones de fenobarbital, ácido valproico y valproato de sodio séricas son impredecibles.
- La adición o el retiro de estos medicamentos en pacientes bajo terapia con fenitoína puede requerir ajuste de la dosis de fenitoína para lograr un desenlace clínico óptimo.

Medicamentos afectados por la fenitoína

- Medicamentos que no deben coadministrarse con fenitoína: Delavirdina.
- Los medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína incluyen: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), corticoesteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
- Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.
- La fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas de albendazol, algunos antivirales contra el VIH (efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina) atorvastatina, ciclosporina, digoxina, fluvastatina, ácido fólico, mexiletina, nisoldipina, praziquantel y simvastatina.

- Cuando se administra la fenitoína con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la politerapia de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
- La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes. Los pacientes deben monitorearse de cerca para recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la esperada y los requisitos de las tasas de infusión pueden ser mayores.
- La adición o el retiro de la fenitoína durante a terapia concomitante con estos agentes puede requerir ajuste de la dosis de estos agentes para lograr el resultado clínico óptimo.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral:

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producirse valores menores de lo normal para pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede producir incremento de los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Efectos Adversos:

Generales: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y RMESS. También se ha reportado anafilaxia. Se han presentado también reportes de engrosamientos de los rasgos faciales, Lupus Eritematoso Sistémico, Periartritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina.

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas en este sistema corporal son frecuentes y usualmente relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida córea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos.

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náuseas, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertrichosis.

Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 150 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Nueva Forma farmacéutica
- Nuevas indicaciones
- Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir según USPI versión LAB-0375-11.0, Septiembre 2013.

Mediante radicado 14035057 y 14041542 el interesado solicita se agilice el trámite de Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada cápsulas de liberación prolongada contiene fenitoína sódica 100 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada.

Indicaciones: Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.

Contraindicaciones: Pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los excipientes, o a otras hidantoínas. Embarazo. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. Administración concomitante con delavirdina.

Advertencias:

- Efectos de la Suspensión Abrupta

La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico, surja la necesidad de reducir o interrumpir la dosis, o sustituir el medicamento por un antiepiléptico alternativo, deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podría requerirse una sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.

- Conductas e Ideas Suicidas

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 151 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los antiepilépticos (AE), incluido el Epamin® XR, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados- placebo (monoterapias y terapias adyuvantes) de 11 diferentes AE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, los cuales tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas fue de 0.43% entre 27.863 pacientes tratados con un AE en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se presentaron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento (AE) en los ensayos clínicos y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Pero el número es demasiado pequeño para permitir conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio. El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AE se observó una semana después del inicio del tratamiento con éste y persistió durante todo el tiempo que se evaluó el tratamiento Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluada.

El riesgo de pensamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento de riesgo con AE de mecanismos de acción variables y sobre un intervalo de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por edad. (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AE evaluados.

Tabla 1 Riesgo por indicación para antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con Placebo	Pacientes con Medicamento	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos	Diferencia de Riesgos:
Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte				
Página 152 de 481				

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

	Eventos Por 1000 Pacientes	Por con Eventos Por 1000 Pacientes	en Pacientes con el Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo	Pacientes con el Medicamento con Eventos Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Siquiátrico	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/ o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

- Reacciones Dermatológicas Serias

Se han reportado reacciones dermatológicas serias y algunas veces mortales, incluida necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), con el tratamiento con fenitoína. La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos

o síntomas sugieren SSJ/NET, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alternativo. Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas sistémicos de Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos.

Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

- Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (RMESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (RMESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La RMESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofilia. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

- Hipersensibilidad

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo carbamazepina), barbituratos, succinatos y oxazolindionas (por ejemplo trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

- Lesión Hepática

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden hacer parte del espectro de RMESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

- Sistema Hematopoyético

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos,seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de RMESS.

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

- Efectos Sobre la Vitamina D y Sobre los Huesos

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

- Efectos del Consumo de Alcohol Sobre las Concentraciones Séricas de Fenitoína

El consumo prolongado de alcohol puede aumentar las concentraciones séricas de fenitoína, aunque el consumo crónica del alcohol puede disminuir las concentraciones séricas.

- Exacerbación de la Porfiria

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

- Utilización Durante el Embarazo

Clínicas:

Riesgo para la madre: Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original. Esto será únicamente, criterio del médico tratante

Riesgo para el Feto: Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, deberá advertírsele sobre el riesgo para el feto

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo. El aumento de las frecuencias de malformaciones mayores (tales como hendiduras buco faciales y defectos cardiacos), anomalías menores (características faciales dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo), anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencia mental se han reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de cánceres, incluido neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. La incidencia global de malformaciones para niños de mujeres epilépticas tratados con medicamentos antiepilépticos (fenitoína u otros) durante el embarazo es aproximadamente 10% o dos a tres veces el de la población general. Sin embargo, las contribuciones relativas de medicamentos antiepilépticos y otros factores asociados con epilepsia al aumento del riesgo son inciertos y en la mayoría de los casos no se han podido atribuir anomalías específicas del desarrollo a antiepilépticos específicos.

Los pacientes deben consultar con sus médicos para balancear los riesgos y los beneficios de la fenitoína durante el embarazo.

Periodo Postparto: Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

Preclínicos:

Aumento de las tasas de resorción y malformación fueron reportadas después de la administración de dosis de fenitoína de 75 mg/kg o mayores (aproximadamente 120% de la dosis inicial máxima en humanos o mayor en mg/m²) a conejas gestantes.

Precauciones:

- **Generales:**

El hígado es el lugar principal de biotransformación de fenitoína; los pacientes con deterioro de la función hepática, pacientes ancianos o los que están gravemente enfermos pueden presentar signos tempranos de toxicidad.

Un porcentaje pequeño de personas que se han tratado con fenitoína han demostrado metabolizar lentamente el medicamento. El metabolismo lento puede deberse a la disponibilidad limitada de enzimas y la falta de inducción; esto parece estar determinado genéticamente. Si los signos iniciales de toxicidad en el SNC relacionados con la dosis se desarrollan, deberán verificarse inmediatamente las concentraciones plasmáticas.

Se ha reportado hiperglicemia como resultado de los efectos inhibitorios del medicamento sobre la liberación de insulina. La fenitoína puede también aumentar el nivel de glucosa sérica en pacientes diabéticos.

La fenitoína no está indicada en crisis epilépticas debidas a causas hipoglucémicas u otras causas metabólicas. Deberán realizarse, según sean indicados, los procedimientos diagnósticos apropiados.

La fenitoína no es eficaz para crisis epilépticas de ausencia (*petit mal*). Si están presentes crisis epilépticas tonicoclónicas (*gran mal*) y de ausencia (*petit mal*), es necesaria la politerapia.

Las concentraciones séricas de fenitoína sostenidas por encima del intervalo óptimo pueden producir estados de confusión denominados “delirios”. “psicosis” o “encefalopatía”, o disfunción cerebelosa raramente irreversible. En consecuencia, ante el primer signo de toxicidad aguda, se recomienda la medición de las concentraciones plasmáticas. La reducción de la dosis de la terapia con fenitoína está indicada si son excesivas las concentraciones plasmáticas; si los síntomas persisten, se recomienda la suspensión

- **Información para los Pacientes:**

Deberá instruirse a los pacientes para que tomen Epamin® XR en la forma prescrita.

Deberá advertirse a los pacientes que están tomando fenitoína, la importancia de adherirse de manera estricta al régimen posológico prescrito y la importancia de

informar al médico las condiciones clínicas en las cuales no sea posible tomar el medicamento vía oral de la forma prescrita, por ejemplo debido a cirugía, etc.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico. Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si son leves o si ocurren después de la utilización prolongada.

Deberá también advertirse a los pacientes sobre la utilización de otros medicamentos o bebidas alcohólicas sin que haya buscado primero asesoría médica.

La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Deberá informarse a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AE, incluido Epamin® XR, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y debe advertirse sobre la necesidad de estar alerta de aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas o conductas suicidas, o ideas de autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deberán reportarse inmediatamente a los médicos.

No utilice cápsulas que estén decoloradas

- Pruebas de Laboratorio:

Pueden ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína para obtener ajustes óptimos de la dosis. Las dosis de la fenitoína son usualmente seleccionadas para obtener concentraciones plasmáticas totales terapéuticas de 10 a 20 µg/mL (concentraciones de fenitoína no unida a proteína de 1 a 2µg/mL).

Interacciones Medicamentosas: La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadores de medicamentos. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Dosificación y Grupo Etario: Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación inmediata de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulado con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Generales: La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas para ajustes óptimos de la dosis. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL. Con la dosis recomendada, podría requerirse un periodo de siete a diez días para alcanzar las concentraciones sanguíneas de estado estable con fenitoína y cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 160 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Dosis una vez al día: En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin[®] XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.

Dosis inicial: Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de Epamin[®] XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas. La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad hepática o renal:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 161 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Debido al aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Adultos Mayores:

La depuración de fenitoína se disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Pacientes Pediátricos:

Inicialmente, 5 mg/Kg/día en dos o tres dosis igualmente divididas, con posología subsiguiente individualizada a un máximo de 300 mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es usualmente 4 a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis para adultos mínima (300 mg/día).

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadores de medicamentos. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más frecuentes son las siguientes:

Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

- Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de fenitoína incluyen: consumo prolongado de alcohol, amiodarona, antiepilépticos (etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), capecitabina cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, estrógenos,

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 162 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

fluorouracilo, fluoxetina, fluvastatina, fluvoxamina, antagonistas de H₂ (por ejemplo cimetidina), halotano, isoniazida, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfonamidas (por ejemplo sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim), tracrolimus, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.

- **Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones de fenitoína, incluyen: antineoplásicos usualmente en combinación (por ejemplo bleomicina, carboplatina, cisplatina, doxorubicina, metotrexate) usualmente como politerapia con carbamazepina, abuso crónico de alcohol, ácido fólico, fosamprenavir, nelfinavir, reserpina, ritonavir, hierba de San Juan, sucralfato y vigabatrina.**
- **La administración de fenitoína con preparaciones que aumentan el pH gástrico (por ejemplo suplementos o antiácidos que contienen carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) pueden afectar la absorción de la fenitoína. En la mayoría de los casos donde las interacciones fueron observadas, el efecto fue la disminución de las concentraciones de fenitoína cuando los medicamentos se toman al mismo tiempo. Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día.**
- **Los medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína incluyen: fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico. De manera similar, el efecto de la fenitoína sobre las concentraciones de fenobarbital, ácido valproico y valproato de sodio séricas son impredecibles.**
- **La adición o el retiro de estos medicamentos en pacientes bajo terapia con fenitoína puede requerir ajuste de la dosis de fenitoína para lograr un desenlace clínico óptimo.**

Medicamentos afectados por la fenitoína

- **Medicamentos que no deben coadministrarse con fenitoína: Delavirdina.**
- **Los medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína incluyen: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), corticoesteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.**
- **Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.**

- La fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas de albendazol, algunos antivirales contra el VIH (efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina) atorvastatina, ciclosporina, digoxina, fluvastatina, ácido fólico, mexiletina, nisoldipina, praziquantel y simvastatina.
- Cuando se administra la fenitoína con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la politerapia de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
- La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes. Los pacientes deben monitorearse de cerca para recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la esperada y los requisitos de las tasas de infusión pueden ser mayores.
- La adición o el retiro de la fenitoína durante a terapia concomitante con estos agentes puede requerir ajuste de la dosis de estos agentes para lograr el resultado clínico óptimo.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral:

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producirse valores menores de lo normal para pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede producir incremento de los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Efectos Adversos:

Generales: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y RMESS. También se ha reportado anafilaxia. Se han presentado también reportes de engrosamientos de los rasgos faciales, Lupus Eritematoso Sistémico, Periartritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina.

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas en este sistema corporal son frecuentes y usualmente relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida córea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos.

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náuseas, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertrichosis.

Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático,seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir según USPI versión LAB-0375-11.0, Septiembre 2013, para el producto de la referencia.

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

Por último, En cuanto a la solicitud de agilizar el trámite, una vez revisada los argumentos presentados por el interesado, la Sala no consideró pertinente dicha solicitud, por lo que se informa que el trámite se estudio dentro de las fechas establecidas en la Resolución No. 2013038946 del 23 de diciembre de 2013 y No. 2014015566 del 28 de mayo de 2014.

3.1.5.2. KETOCONAZOL 2% + DESONIDA 0.05%

Expediente : 20075172
Radicado : 2014037367
Fecha : 01/04/2014
Interesado : Biochem Farmacéutica de Colombia
Fabricante : Biochem Farmacéutica de Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL contienen ketoconazol 2.0 g + desonida 0.05 g

Forma farmacéutica: Champú

Indicaciones: Tratamiento tópico de la dermatitis seborreica. Tineas: Pitiriasis versicolor del cuero cabelludo. Caspa rebelde. Disminuye la inflamación y el prurito asociados a estas patologías.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 166 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ketoconazol y/o desonida. Lesiones tuberculosas, fúngicas o virales de la piel. Niños menores de 2 años

Precauciones:

Si se desarrolla alguna reacción irritativa, se deberá suspender el tratamiento y consultar al médico. No usar durante el embarazo ni lactancia.

En pacientes con el cabello dañado o gris se puede producir decoloración del cabello. Pueden presentarse casos de supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario - adrenal HPA por absorción sistémica de glucocorticoides.

Debido a la absorción de los corticoides por la piel, en tratamientos prolongados existe la posibilidad de que se presenten efectos metabólicos sistémicos reversibles principalmente en niños.

Advertencias:

Producto para uso externo únicamente.

La aplicación tópica de Ketoconazol y/o Desonida puede causar ligera irritación de la piel o sequedad; leve ardor o escozor temporal en el lugar de aplicación.

Deberá evitarse el contacto con los ojos o su ingesta.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas:

- Ketoconazol:

La aplicación tópica de ketoconazol, especialmente en el cuero cabelludo puede tener efectos tales como prurito, cambios en el cuero cabelludo (volverse graso o seco), ampollas en el cuero cabelludo, escozor, cambios en la textura del cabello especialmente cuando este está muy maltratado y dañado.

- Desonida:

Algunos posibles efectos adversos del uso tópico de la desonida pueden ser escozor, irritación, descamación, sequedad, enrojecimiento de la piel. Excesivo crecimiento del cabello.

Dosificación y Grupo Etario: Lavar el cuero cabelludo 3 veces por semana aplicar el champú y dejar actuar por 10 minutos.

La frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento deben ser indicadas por el médico. No se recomienda continuar el tratamiento por más de cuatro (4) semanas sin nueva valoración del paciente.

Vía de Administración: Tópica

Interacciones:

La aplicación tópica ketoconazol y/o desonida puede disminuir la efectividad de hipoglicemiantes orales (Metformina) y de la insulina, particularmente si se usa durante periodos prolongados o por su uso indiscriminado. Los corticoides pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, por antagonismo de la acción y por supresión de la secreción de insulina, lo cual resulta en disminución de la recaptación periférica de glucosa y un aumento de la gluconeogénesis. La absorción sistémica de corticoides tópicos puede ocurrir dependiendo del vehículo, la concentración del medicamento, el tamaño del área de aplicación, la integridad de la piel y la duración del tratamiento; el uso de prendas oclusivas puede incrementar la absorción percutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva forma farmacéutica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Dosis

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 100 mL contienen ketoconazol 2.0 g + desonida 0.05 g

Forma farmacéutica: Champú.

Indicaciones: Tratamiento tópico de la dermatitis seborreica. Tineas: Pitiriasis versicolor del cuero cabelludo. Caspa rebelde. Disminuye la inflamación y el prurito asociados a estas patologías.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Ketoconazol y/o desonida. Lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Niños menores de 2 años.

Precauciones:

Si se desarrolla alguna reacción irritativa, se deberá suspender el tratamiento y consultar al médico. No usar durante el embarazo ni lactancia.

En pacientes con el cabello dañado o gris se puede producir decoloración del cabello. Pueden presentarse casos de supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario - adrenal HPA por absorción sistémica de glucocorticoides.

Debido a la absorción de los corticoides por la piel, en tratamientos prolongados existe la posibilidad de que se presenten efectos metabólicos sistémicos reversibles principal mente en niños.

Advertencias:

Producto para uso externo únicamente.

La aplicación tópica de Ketoconazol y/o Desonida puede causar ligera irritación de la piel o sequedad; leve ardor o escozor temporal en el lugar de aplicación. Deberá evitarse el contacto con los ojos o su ingesta.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones Adversas:

- **Ketoconazol:**

La aplicación tópica de ketoconazol, especialmente en el cuero cabelludo puede tener efectos tales como prurito, cambios en el cuero cabelludo (volverse graso o seco), ampollas en el cuero cabelludo, escozor, cambios en la textura del cabello especialmente cuando este está muy maltratado y dañado.

- **Desonida:**

Algunos posibles efectos adversos del uso tópico de la desonida pueden ser escozor, irritación, descamación, sequedad, enrojecimiento de la piel. Excesivo crecimiento del cabello.

Dosificación y Grupo Etario: Lavar el cuero cabelludo 3 veces por semana aplicar el champú y dejar actuar por 10 minutos.

La frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento deben ser indicadas por el médico. No se recomienda continuar el tratamiento por más de cuatro (4) semanas sin nueva valoración del paciente.

Vía de Administración: Tópica

Interacciones:

La aplicación tópica ketoconazol y/o desonida puede disminuir la efectividad de hipoglicemiantes orales (Metformina) y de la insulina, particularmente si se usa durante periodos prolongados o por su uso indiscriminado. Los corticoides pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre, por antagonismo de la acción y por supresión de la secreción de insulina, lo cual resulta en disminución de la recaptación periférica de glucosa y un aumento de la gluconeogénesis. La absorción sistémica de corticoides tópicos puede ocurrir dependiendo del vehículo, la concentración del medicamento, el tamaño del área de aplicación, la integridad de la piel y la duración del tratamiento; el uso de prendas oclusivas puede incrementar la absorción percutánea.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N40

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

3.1.5.3. VENIZ® 37.5 mg
VENIZ® 75 mg
VENIZ® 150 mg

Expediente : 20063236
Radicado : 14032556/2013065310
Fecha : 03/04/2014
Interesado : Química Fina S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

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

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

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.5.3., el sentido de aclarar que los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia, ya fueron evaluados por la Comisión Revisora y aprobados en el Acta No. 20 de 2013, numeral 3.11.5., concepto que fue acogido por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, mediante Resolución No. 2013020990 del 18/07/2013, adicionalmente se solicita concepto referente a las indicaciones, contraindicaciones para el producto de la referencia y la inclusión en normas farmacológicas de tabletas de liberación prolongada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2013, numeral 3.11.5., en el sentido de

aprobar las Indicaciones y Contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

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

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

3.1.5.4. ADASUVE®

Expediente : 20066635
Radicado : 2014035396/2013102080
Fecha : 27/03/2014
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

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.

Hipo ventilación: 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.

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 extra piramidales: Los síntomas extra piramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. Adasuve se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extra piramidales.

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, mioglobinuria (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 inducidos 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 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

Reacciones adversas

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)

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.

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 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)

Condición de venta: Control especial y Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014001210 generado por el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con los siguientes puntos para el proceso de aprobación del producto de la referencia:

- Aprobación de evaluación farmacológica.
- Aprobación de nueva forma farmacéutica.
- Aprobación de nueva concentración.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de inserto versión 1 de Agosto de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.5.1., 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 inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina

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.

Hipo ventilación: 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.

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 extra piramidales: Los síntomas extra piramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. Adasuve[®] se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extra piramidales.

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 inducidos 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 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.

Uso exclusivo hospitalario, se debe administrar en un sitio donde exista medidas de soporte ventilatorio.

Reacciones adversas:

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)

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.

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 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)

Condición de venta: Control especial y Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.16.0.0.N10

La Sala solicita al interesado aclarar cuál es la versión del inserto solicitado, por cuanto en el formato se menciona versión 1 de Agosto de 2013 y en el documento prospecto mayo 2013, adicionalmente se debe ajustar al presente concepto y reenviar el documento 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.

3.1.5.5. KETESSE®

Expediente : 20076204
Radicado : 2014047754
Fecha : 24/04/2014
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : A. Menarini Manufacturing Logistics and Services
Alfa Wassermann

Composición: Cada ampolla de 2 mL contiene dexketoprofeno 50 mg (como dexketoprofeno trometamol).

Forma farmacéutica: Solución inyectable o concentrada para solución para perfusión

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

Dosificación y Grupo Etario:

- Adultos:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 183 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 - 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg.

Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

- Ancianos:

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes ancianos, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

- Disfunción hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10 – 15)

- Disfunción renal:

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 50 – 80 ml/min, la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa. (Aclaramiento de creatinina < 50 ml / min)

- Niños y adolescentes:

Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes.

- Embarazo y lactancia:

Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Contraindicaciones: Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) o dispepsia crónica.
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml / min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15).
- Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

Precauciones: La seguridad del uso en niños y adolescentes no ha sido establecida. Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los ancianos.

Advertencias:

Uso en ancianos: Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínico y los medicamentos antilagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ketesse, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar su patología.

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Todos los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno trometamol y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno trometamol.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Como otros AINEs, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Se recomienda administrar con precaución Ketesse solución inyectable o concentrada para solución para perfusión en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal, así como en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco.

Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno trometamol

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Ketesse si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: La aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Ketesse ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Como otros AINE, dexketoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedar embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dexketoprofeno trometamol. No debe utilizarse dexketoprofeno en el primer y segundo trimestre del embarazo si no es estrictamente necesario.

Cada ampolla de Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de etanol equivalente a 5 ml de cerveza o 2.08 ml de vino por dosis.

Perjudicial para pacientes alcohólicos.

Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y pacientes de grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse “libre de sodio”.

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de

prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- En el feto:
 - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
 - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- En la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
 - Una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
 - Una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Kettesse solución inyectable o concentrada para solución para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/100)	Muy raras (<1/10000)
------------------	--------------------------------	---------------------------------------	------------------------------	-------------------------

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 190 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	Anemia	---	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	Edema de laringe	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	---	Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia	---
Trastornos psiquiátricos	---	Insomnio	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Trastornos oculares	---	Visión borrosa	---	---
Trastornos del oído y del laberinto	---	---	Tinnitus	---
Trastornos cardíacos	---	---	Extrasístole, taquicardia	---
Trastornos vasculares	---	Hipotensión, sofocos	Hipertensión, tromboflebitis superficial	---
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4)	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	---	---	Hepatitis , Ictericia	Daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada	Urticaria, acné	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	---	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar	---
Trastornos renales y urinarios	---	---	Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria	Nefritis o síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia	Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío	Escalofríos, edema periférico	---
Exploraciones complementarias	---	---	Análítica hepática anormal	---

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus).

Como con otros AINEs podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: Meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones

hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollasas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Interacciones: Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINEs, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): La administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Heparinas: Existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales.

- Litio (descrito con varios AINE): Los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

- Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más: Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.

- Hidantoinas y sulfonamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos amino glucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): El dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos amino glucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en ancianos.
- Pentoxifilina: Aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: Riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- Beta-bloqueantes: El tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: Su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.

- Trombolíticos: Aumento del riesgo de hemorragia.
- Probenecid: Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuroconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- Antiagregantes plaquetarios: Aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- Glucósidos cardíacos: Los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.
- Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Vía de Administración: Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- Uso intramuscular: El contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.
- Uso intravenoso:
 - Infusión intravenosa: La solución diluida, se debe administrar por perfusión lenta durante 10 – 30 minutos. La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.
 - Bolus intravenoso: si se requiere, el contenido de una ampolla (2 ml) de Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

Instrucciones para la manipulación del producto:

Cuando se administra Ketesse por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio.

Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Nueva forma farmacéutica
- Nueva Concentración
- 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 ampolla de 2 mL contiene dexketoprofeno 50 mg (como dexketoprofeno trometamol).

Forma farmacéutica: Solución inyectable o concentrada para solución para perfusión.

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Adultos:**

La dosis recomendada es 50 mg cada 8 - 12 horas. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg.

Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está indicado para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

En caso de dolor postoperatorio moderado a intenso, Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede utilizarse en combinación con analgésicos opiáceos, si está indicado, a las mismas dosis recomendadas en adultos.

- Ancianos:

Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en pacientes ancianos, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

- Disfunción hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5 – 9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10 – 15)

- Disfunción renal:

En pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina 50 – 80 mL/min, la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se debe utilizar en pacientes con disfunción renal moderada o severa. (Aclaramiento de creatinina < 50 mL/min)

- Niños y adolescentes:

Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia

no han sido establecidas y el medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes.

- Embarazo y lactancia:

Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Contraindicaciones: Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión no se administrará en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico y otros AINE) provocan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) o dispepsia crónica.
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal, otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Pacientes con historia de asma bronquial.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh 10 – 15).
- Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia.

Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión está contraindicado en administración neuraxial (intratecal o epidural) debido a su contenido en etanol.

Precauciones: La seguridad del uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Ketesse[®] con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz mínima durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el dexketoprofeno trometamol se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación, y en los ancianos.

Advertencias:

Uso en ancianos: Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínico y los medicamentos antilagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ketesse[®], el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar su patología.

Como todos los AINE, cualquier antecedente de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser valorado para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. Los pacientes con síntomas gastrointestinales o antecedentes de enfermedad gastrointestinal, deberían someterse a un estrecho seguimiento para detectar la aparición de trastornos digestivos, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Todos los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El uso concomitante de dexketoprofeno trometamol y dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular durante el periodo postoperatorio ha sido evaluado en estudios clínicos controlados y no se observó ningún efecto en los parámetros de la coagulación. No obstante, los pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas han de ser cuidadosamente monitorizados si se administra dexketoprofeno trometamol.

Como todos los AINE, puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Como otros AINEs, puede producir pequeñas elevaciones transitorias en algunos parámetros de función hepática y también incrementos significativos de la transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT) y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Se recomienda administrar con precaución Ketesse[®] solución inyectable o concentrada para solución para perfusión en pacientes con trastornos

hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

En casos aislados, se ha descrito un empeoramiento de infecciones de tejidos blandos en relación con el uso de AINE. Por este motivo debe indicarse al paciente que consulte al médico inmediatamente si aparecen signos de infección bacteriana o si éstos empeoran durante el tratamiento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática y/o renal, así como en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o fallo cardíaco. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco.

Los pacientes ancianos están más predispuestos a sufrir alteraciones en la función renal, cardiovascular o hepática.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno trometamol

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Ketesse si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un

tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: La aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Ketesse ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Como otros AINE, dexketoprofeno trometamol puede disminuir la fertilidad femenina y no se recomienda su uso en mujeres que deseen quedar embarazadas. En mujeres que presenten dificultades para concebir o en estudio por infertilidad, deberá considerarse la retirada de dexketoprofeno trometamol. No debe utilizarse dexketoprofeno en el primer y segundo trimestre del embarazo si no es estrictamente necesario.

Cada ampolla de Ketesse[®] solución inyectable o concentrado para solución para perfusión contiene 200 mg de etanol equivalente a 5 mL de cerveza o 2.08 mL de vino por dosis.

Perjudicial para pacientes alcohólicos.

Cualquier medicamento que contenga alcohol en su composición deberá ser administrado con precaución a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y pacientes de grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por consiguiente, puede considerarse “libre de sodio”.

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al

principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico. No obstante, los estudios realizados en animales a los que se ha administrado dexketoprofeno trometamol no mostraron toxicidad reproductiva.

No se deberá administrar dexketoprofeno trometamol durante el primer y segundo trimestre de embarazo a menos que sea absolutamente necesario. La dosis y la duración del tratamiento con dexketoprofeno trometamol deberán ser tan bajas como sea posible si se administra a mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre de embarazo.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar:

- En el feto:
 - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
 - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.
- En la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
 - Una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
 - Una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna.

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas notificadas como al menos posiblemente relacionadas con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de Ketesse[®] solución inyectable o concentrada para solución para perfusión se tabulan a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas según frecuencia.

ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10000 a <1/100)	Muy raras (<1/10000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	Anemia	---	Neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	Edema de laringe	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	---	Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia	---
Trastornos psiquiátricos	---	Insomnio	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Trastornos oculares	---	Visión borrosa	---	---
Trastornos del oído y del laberinto	---	---	Tinnitus	---
Trastornos cardíacos	---	---	Extrasístole, taquicardia	---
Trastornos vasculares	---	Hipotensión, sofocos	Hipertensión, tromboflebitis superficial	---
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4)	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	---	---	Hepatitis , Ictericia	Daño hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido	---	Dermatitis, prurito, rash,	Urticaria, acné	Síndrome de Steven Johnson,

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 204 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

subcutáneo		sudoración incrementada		necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	---	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar	---
Trastornos renales y urinarios	---	---	Insuficiencia renal aguda, Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria	Nefritis o síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección, reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia	Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío	Escalofríos, edema periférico	---
Exploraciones complementarias	---	---	Análítica hepática anormal	---

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 205 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus).

Como con otros AINEs podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: Meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Interacciones: Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINEs, incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): La administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

- Anticoagulantes orales: existe un riesgo aumentado del efecto hemorrágico del anticoagulante oral (debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Heparinas: Existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serían necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Corticosteroides: riesgo aumentado de úlcera o hemorragia gastrointestinales.

- Litio (descrito con varios AINE): Los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.

- **Metotrexato, administrado a elevadas dosis de 15 mg/semana o más:** Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- **Hidantoinas y sulfonamidas:** Los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- **Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos amino glucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II):** El dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos amino glucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento.
- **Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana:** Los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en ancianos.
- **Pentoxifilina:** Aumento del riesgo de hemorragia. Se intensificará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- **Zidovudina:** Riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- **Sulfonilureas:** Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a considerar:

- **Beta-bloqueantes:** El tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** Su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- **Trombolíticos:** Aumento del riesgo de hemorragia.
- **Probenecid:** Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
- **Antiagregantes plaquetarios:** Aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- **Glucósidos cardiacos:** Los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- **Mifepristona:** Debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.
- **Quinolonas antibacterianas:** Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Vía de Administración: Ketesse solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede ser administrado tanto por vía intramuscular como por vía intravenosa:

- **Uso intramuscular:** El contenido de una ampolla (2 mL) de Ketesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.

- **Uso intravenoso:**

- **Infusión intravenosa:** La solución diluida, se debe administrar por perfusión lenta durante 10 – 30 minutos. La solución debe estar siempre protegida de la luz natural.

- **Bolus intravenoso:** si se requiere, el contenido de una ampolla (2 mL) de Ketesse® solución inyectable o concentrado para solución para perfusión puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

Instrucciones para la manipulación del producto:

Quando se administra Ketesse® por vía intramuscular o mediante bolus intravenoso, la solución debe ser inyectada inmediatamente, después de su extracción de la ampolla de color topacio.

Para la administración como infusión intravenosa, la solución inyectable debe diluirse asépticamente y protegerse de la luz natural.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

**3.1.5.6. XANAX® SL 0.5 mg
XANAX® SL 1 mg**

Expediente : 20075271
Radicado : 2014038173
Fecha : 02/04/2014
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 209 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Fabricante : Pfizer Italia S.R.L.

Composición:

Cada tableta sublingual contiene Alprazolam 0.5 mg

Cada tableta sublingual contiene Alprazolam 1 mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual.

Indicaciones: Tratamiento de ansiedad, trastornos de pánico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Embarazo y lactancia. Miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática.

Precauciones:

Se recomienda precaución cuando se están tratando pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Estos pueden variar entre disforia leve e insomnio hasta síndromes mayores que pueden incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam.

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precauciones apropiadas y tamaño apropiado de la prescripción.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 210 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión.

Advertencias: Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede generar dependencia física y/o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta de las personas dependientes.

Reacciones adversas: Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen con la utilización continua del medicamento o la disminución de la dosis.

En la siguiente tabla se presentan los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participan en estudios clínicos controlados y con experiencia posterior a la comercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100
Trastornos endocrinos			
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo*, incremento de la libido*	Manía*, alucinaciones*, ira*, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnio, letargo, temblor	Amnesia
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos	Estreñimiento,	Náuseas	

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 211 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100
gastrointestinales	boca seca		
Trastornos hepatobiliares			
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Dermatitis*	
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga, irritabilidad		
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso	

Interacciones: Las benzodiacepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el SNC cuando se coadministran con el alcohol u otros medicamentos que producen depresión del SNC.

- No se recomienda la coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de la dosis cuando alprazolam se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como por ejemplo eritromicina y troleandomicina.
- Las interacciones que incluyen los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir deterioran mucho la depuración de alprazolam, prolongan su semivida de eliminación y aumentan los efectos clínicos. Sin embargo, una vez se prolongue la

exposición a ritonavir, la inducción de CYP3A contrarresta la inhibición. Dicha interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.

Se han informado mayores concentraciones de digoxina cuando se administró alprazolam, en especial en los ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes tratados con alprazolam y digoxina para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad por digoxina.

Dosificación y Grupo Etario:

- Alprazolam tabletas (Todas las formulaciones)

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos sicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. En ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobredosación.

- Alprazolam tabletas sublinguales (SL)

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas sublinguales (SL) se basan en un perfil farmacocinético comparativo en sujetos sanos, quienes recibieron alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) y alprazolam tabletas sublinguales. A los pacientes que requerían dosis que no podían ser manejadas con alprazolam tabletas sublinguales se les recomendó usar alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) o la formulación en solución oral.

Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam deben ser colocadas debajo de la lengua por al menos dos minutos. Se debe permitir que las tabletas se desintegren completamente debajo de la lengua antes de ingerirlas. Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam (SL) no deben ser divididas, masticadas o ingeridas.

- Alprazolam Solución oral

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0.75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 213 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico.

Interrupción del Tratamiento: Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta.

Utilización Pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

Posología		
Alprazolam tabletas/Alprazolam tabletas SL/Alprazolam solución oral		
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance. [La dosis media en un estudio multiclinico grande fue 5,7 ± 2,27 mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se

Posología		
	Alprazolam tabletas/Alprazolam tabletas SL/Alprazolam solución oral	
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
		requiere y tolera.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica, Control especial

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

- Inclusión en normas farmacológicas la nueva forma farmacéutica para la concentración de 1 mg
- Aprobación IPP basada en CDS versión 8.0 de diciembre 12 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 tableta sublingual contiene Alprazolam 0.5 mg.

Cada tableta sublingual contiene Alprazolam 1 mg.

Forma farmacéutica: Tableta sublingual.

Indicaciones:

Tratamiento de ansiedad, trastornos de pánico.

Contraindicaciones:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 215 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Embarazo y lactancia. Miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática.

Precauciones:

Se recomienda precaución cuando se están tratando pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Estos pueden variar entre disforia leve e insomnio hasta síndromes mayores que pueden incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam.

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico igual a la que se tiene con la utilización de cualquier sicotrópico para el tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precauciones apropiadas y tamaño apropiado de la prescripción. En pacientes con depresión se han reportado episodios de hipomanía y manía asociados con la utilización de alprazolam.

No se ha establecido la utilización de alprazolam en algunas clases de depresión.

Advertencias: Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede generar dependencia física y/o psicológica, y síndrome de abstinencia, luego de la interrupción abrupta de las personas dependientes.

Reacciones adversas: Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen con la utilización continua del medicamento o la disminución de la dosis.

En la siguiente tabla se presentan los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participan en estudios clínicos controlados y con experiencia posterior a la comercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100
Trastornos endocrinos			
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado de confusión, desorientación, disminución de la libido, ansiedad, insomnio, nerviosismo*, incremento de la libido*	Manía*, alucinaciones*, ira*, agitación
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, deterioro de la memoria, disartria, mareos, dolor de cabeza	Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnio, letargo, temblor	Amnesia
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas	
Trastornos hepato biliares			
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Dermatitis*	
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Debilidad muscular

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia*
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga, irritabilidad		
Pruebas complementarias		Disminución de peso, aumento de peso	

Interacciones: Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el SNC cuando se coadministran con el alcohol u otros medicamentos que producen depresión del SNC.

- No se recomienda la coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de la dosis cuando alprazolam se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como por ejemplo eritromicina y troleandomicina.
- Las interacciones que incluyen los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir deterioran mucho la depuración de alprazolam, prolongan su semivida de eliminación y aumentan los efectos clínicos. Sin embargo, una vez se prolongue la exposición a ritonavir, la inducción de CYP3A contrarresta la inhibición. Dicha interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.

Se han informado mayores concentraciones de digoxina cuando se administró alprazolam, en especial en los ancianos (>65 años de edad). Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes tratados con alprazolam y digoxina para detectar signos y síntomas relacionados con la toxicidad por digoxina.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 218 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Alprazolam tabletas (Todas las formulaciones)

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos sicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. En ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobredosación.

- Alprazolam tabletas sublinguales (SL)

Las recomendaciones de dosificación para alprazolam tabletas sublinguales (SL) se basan en un perfil farmacocinético comparativo en sujetos sanos, quienes recibieron alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) y alprazolam tabletas sublinguales. A los pacientes que requerían dosis que no podían ser manejadas con alprazolam tabletas sublinguales se les recomendó usar alprazolam tabletas de liberación inmediata (IR) o la formulación en solución oral.

Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam deben ser colocadas debajo de la lengua por al menos dos minutos. Se debe permitir que las tabletas se desintegren completamente debajo de la lengua antes de ingerirlas. Las tabletas sublinguales (SL) de alprazolam (SL) no deben ser divididas, masticadas o ingeridas.

- Alprazolam Solución oral

La dosis recomendada es la misma dosis que para tabletas. La concentración de la solución oral es 0.75 mg/mL.

Duración del Tratamiento:

Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico.

Interrupción del Tratamiento: Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de

0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta.

Utilización Pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

Posología		
	Alprazolam tabletas/Alprazolam tabletas SL/Alprazolam solución oral	
Indicación o Población	Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)	Intervalo de Dosis Usual
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance. [La dosis media en un estudio multiclinico grande fue $5,7 \pm 2,27$ mg, con pacientes ocasionales que requerían un máximo de 10 mg/día.]
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se requiere y tolera.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica, Control especial.

Norma Farmacológica: 19.17.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de diciembre 12 de 2013, para los productos de la referencia.

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

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. NORSPAN® 5µg/h NORSPAN® 10µg/h NORSPAN® 20µg/h

Expediente : 20076277
Radicado : 2014048508
Fecha : 25/04/2014
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A
Fabricante : LTS Lohmann Therapie-Systeme

Composición:

Cada Norspan® 5 contiene 5 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 5 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Cada Norspan® 10 contiene 10 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 10 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Cada Norspan® 20 contiene 20 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 20 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 221 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma Farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación- parche

Indicaciones: Norspan[®] está indicado para el manejo del dolor crónico moderado a severo

Contraindicaciones: Norspan[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

Norspan[®] debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y en pacientes que reciben concurrentemente inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs) o que han recibido IMAOs en el transcurso de las últimas dos semanas.

Norspan[®] debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de Norspan[®].

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiazepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiazepinas en combinación con la buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir BTDS a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Norspan[®] no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente. La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ -opioides.

La buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores μ -opioides. La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos con eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación se presentan las frecuencias:

Muy frecuente:	$\geq 10\%$
Frecuente:	$\geq 1\%, < 10\%$
Poco frecuente:	$\geq 0.1\%, < 1\%$
Raro:	$\geq 0.01\%, < 0.1\%$ (casos aislados)
Muy raro:	$< 0.01\%$

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuente: Reacción alérgica (incluyendo hinchazón oro faríngeo y lengua hinchada)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

Frecuente: Anorexia

Raro: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: Labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadilla

Raro: Trastorno psicótico
Desconocido: Despersonalización

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia

Desconocido: Convulsiones

Trastornos oculares:

Poco frecuente: Sequedad del ojo, visión borrosa

Raro: Miosi

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: Tinnitus, vértigo

Trastornos cardiacos

Poco frecuente: Palpitaciones, taquicardia

Raro: Angina pectoris

Trastornos vasculares:

Poco frecuente: Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión

Raro: Vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Común: Disnea

Poco frecuente: Tos, hipos silbido

Raro: Falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Estreñimiento, náusea, vómito

Frecuente: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca

Poco frecuente: Flatulencia

Raro: Disfagia íleo

Desconocido: Diverticulitis

Trastornos hepatobiliares:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 224 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Desconocido: Cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Muy Frecuente: Prurito

Frecuente: Rash, sudoración

Poco frecuente: Piel seca, urticaria, dermatitis de contacto**

Raro: Edema facil

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: Disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación[†]

Frecuente: Condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico

Poco frecuente: Edema, pirexia, rigors, síndrome de retiro, dermatitis del lugar de aplicación* dolor de pecho

Raro: Enfermedad similar a la influenza Investigaciones

Poco Frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento:

Poco frecuente: Lesión accidental (incluyendo caída)

† Incluye: eritema del lugar de aplicación, edema del lugar de aplicación, prurito del lugar de aplicación, sarpullido del lugar de aplicación

**En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con [marca comercial]

Dosificación y Grupo Etario:

Norspan® debe aplicarse en piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. Norspan® debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 225 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

Norspan® debe llevarse continuamente por 7 días. Norspan® debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de Norspan®, los pacientes deben estar instruidos a o estar el sitio de Norspan® a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso de Norspan® estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de Norspan®, Norspan® 5 µg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con BTDS, los pacientes puede continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

La dosis de Norspan® no debe incrementarse a intervalos menores a los 3 días cuando se hayan alcanzado los niveles de estado estacionario. Los cambios de la dosis de BTDS puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. complementarios y la respuesta analgésica del paciente al BTDS.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con Norspan®, la terapia con

BTDS debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado Norspan®, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con BTDS sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado Norspan®.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Norspan® en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando Norspan® se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con BTDS. Debe considerarse una terapia alternativa y Norspan® debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes

Interacciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Debería ejercerse cuidado al utilizar los opiáceos en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas previas.

Norspan® debe dosificarse con cuidado en pacientes que están tomando otros depresores del SNC en forma concurrente u otros fármacos que podrán causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o potencialmente producir el coma. Tales agentes incluyen los sedante o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, anti-eméticos de acción central, benzodiazepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitantes con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{max}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de BTDS con ketoconazol en comparación con BTDS por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de BTDS e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamacepina, fenitoína y rifampina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

Vía de Administración: Piel (transdérmica)

Condición de Venta: Control especial: X (franja violeta). 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
- Nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Inserto (V. 1.0 de 17/03/2014)
- IPP (CCDS V. 1.0 de 17/03/2014)
- Posología

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 Norspan[®] 5 contiene 5 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 5 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Cada Norspan[®] 10 contiene 10 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 10 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Cada Norspan[®] 20 contiene 20 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 20 µg de buprenorfina por hora durante 7 días.

Forma Farmacéutica: Sistema transdérmico de liberación- parche.

Indicaciones:

Manejo del dolor crónico moderado a severo.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

Debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y en pacientes que reciben concurrentemente inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs) o que han recibido IMAOs en el transcurso de las últimas dos semanas.

Debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de Norspan[®].

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiazepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiazepinas en combinación con la

buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir BTDS a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

No se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente. La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ -opioides.

La buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores μ -opioides. La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos con eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación se presentan las frecuencias:

Muy frecuente:	$\geq 10\%$
Frecuente:	$\geq 1\%$, $< 10\%$
Poco frecuente:	$\geq 0.1\%$, $< 1\%$
Raro:	$\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$ (<i>casos aislados</i>)
Muy raro:	$< 0.01\%$

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuente: Reacción alérgica (incluyendo hinchazón oro faríngeo y lengua hinchada)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

Frecuente: Anorexia

Raro: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos:

Frecuente: Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: Labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de líbido, pesadilla

Raro: Trastorno psicótico

Desconocido: Despersonalización

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia

Desconocido: Convulsiones

Trastornos oculares:

Poco frecuente: Sequedad del ojo, visión borrosa

Raro: Miosi

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuente: Tinnitus, vértigo

Trastornos cardiacos:

Poco frecuente: Palpitaciones, taquicardia

Raro: Angina pectoris

Trastornos vasculares:

Poco frecuente: Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión

Raro: Vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Común: Disnea

Poco frecuente: Tos, hipos silbido

Raro: Falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Estreñimiento, náusea, vómito

Frecuente: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 231 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Poco frecuente: Flatulencia
Raro: Disfagia íleo
Desconocido: Diverticulitis

Trastornos hepatobiliares:
Desconocido: Cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Muy Frecuente: Prurito
Frecuente: Rash, sudoración
Poco frecuente: Piel seca, urticaria, dermatitis de contacto**
Raro: Edema facilis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Poco frecuente: Calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuente: Incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas
Raro: Disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:
Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación[†]
Frecuente: Condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico
Poco frecuente: Edema, pirexia, rigors, síndrome de retiro, dermatitis del lugar de aplicación* dolor de pecho
Raro: Enfermedad similar a la influenza Investigaciones
Poco Frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento:
Poco frecuente: Lesión accidental (incluyendo caída)

[†] Incluye: eritema del lugar de aplicación, edema del lugar de aplicación, prurito del lugar de aplicación, sarpullido del lugar de aplicación

*En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con [marca comercial]

Dosificación y Grupo Etario:

Debe aplicarse en piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la
Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte Página 232 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. Debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

Debe llevarse continuamente por 7 días. Debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de Norspan[®], los pacientes deben estar instruidos a no exponer el sitio de aplicación de Norspan[®] a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso de Norspan[®] estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de Norspan[®], Norspan[®] 5 µg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con BTDS, los pacientes puede continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

La dosis de Norspan[®] no debe incrementarse a intervalos menores a los 3 días cuando se hayan alcanzado los niveles de estado estacionario. Los cambios de la dosis de BTDS pueden ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. complementarios y la respuesta analgésica del paciente al BTDS.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe remplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche. La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con Norspan[®], la terapia con BTDS debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado Norspan[®], las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con BTDS sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado Norspan[®].

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Norspan[®] en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando Norspan[®] se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con BTDS. Debe considerarse una terapia alternativa y Norspan[®] debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

Interacciones:

- Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Debería ejercerse cuidado al utilizar los opiáceos en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas previas.

Norspan[®] debe dosificarse con cuidado en pacientes que están tomando otros depresores del SNC en forma concurrente u otros fármacos que podrán causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o potencialmente producir el coma. Tales agentes incluyen los sedante o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, anti-eméticos de acción central, benzodiazepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducido por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{max}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de BTDS con ketoconazol en comparación con BTDS por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de BTDS e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamacepina, fenitoína y rifampina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

Vía de Administración: Piel (transdérmica)

Condición de Venta: Control especial: Franja violeta. Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto (V. 1.0 de 17/03/2014) y la Información para Prescribir (CCDS V. 1.0 de 17/03/2014), para los productos de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

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

3.1.6.2. TINILATO®

Expediente : 20071286
Radicado : 14031262
Fecha : 01/04/2014
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene 400 mg de Ibuprofeno + 130 mg de Cafeína.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina.

Indicaciones: Analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica; está indicado para el tratamiento de dolor originado por cólico menstrual, dolor de cabeza, muscular, dental y de oídos.

Tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, osteoartritis, gota aguda, dolores musculares esqueléticos incluyendo bursitis, fibrositis, lumbago, tenosinovitis, dolor de cuello y mialgias, lesiones musculares como esguinces y torceduras, dismenorrea primaria y odontalgias

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Broncoespasmos, como ocurre con todos los antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse en pacientes con afecciones cardiovasculares, angina de pecho con historia de arritmias, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal reciente, insuficiencia renal y tratamiento de hipertensión ni administrar a menores de 12 años, ni en el último trimestre del embarazo.

Precauciones:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Antecedentes de padecimientos gastrointestinales o de enfermedad acidopéptica o enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca.
- Enfermedad renal (depuración de creatinina sérica mayor que 8 mg/dL, o depuración de creatinina menor de 15 mL/min).
- Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 236 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios o antirreumáticos.
- Ibuprofeno puede provocar broncospasmo e inducir crisis de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones alérgicas (erupción cutánea, prurito, urticaria) a otras sustancias

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.6.6., en el sentido de informar que actualmente se encuentran aprobadas e incluidas en normas farmacológicas concentraciones del principio activo Cafeína hasta de 150 mg, igualmente se encuentra en normas farmacológicas combinaciones de los principios activos que se desean registrar para el producto (cafeína + ibuprofeno) con concentraciones de (ibuprofeno 200 mg + cafeína 100 mg tableta) y (ibuprofeno 200 mg + cafeína 30 mg cafeína), si bien las concentraciones de Cafeína para cada producto anteriormente mencionado, corresponden a la mitad de la concentración que se está solicitando para el producto de la referencia, por lo tanto se considera que NO es necesario allegar estudios clínicos comparativos para el principio activo (Cafeína), puesto que se encuentra demostrada ampliamente su efectividad y seguridad, adicional a la concentración de Cafeína entregada del producto es menor a la dosis máxima aprobada, sin embargo de ser necesario y si la comisión considera se modificaría la dosificación propuesta se procedería de acuerdo a lo solicitado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que de acuerdo al esquema posológico propuesto por día quedaría insuficiente para la dosificación del principio activo principal Ibuprofeno.

3.1.6.3. VITAMINA C INYECTABLE

Expediente : 20063712
Radicado : 13090697 / 13088533/14034057
Fecha : 2014/04/08
Interesado : Grupo Gales Medicina Preventiva Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos reconsiderar el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.6.5., respecto a la utilidad de la concentración del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que mediante Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.6.5., se recomendó negar el producto de la referencia y de acuerdo con la normatividad sanitaria vigente, solo procede ante su solicitud, el recurso de reposición contra la resolución que se emita con el concepto del Acta mencionada.

3.1.6.4. TIOLCOLSID FORTE

Expediente : 20068136
Radicado : 2013118944
Fecha : 21/10/2014
Interesado : Galeno Química S.A.

Composición: Cada ampolla de Tiocolsid Forte® solución inyectable contiene tiocolchicósido 8mg/2ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tiocolsid Forte® solución inyectable están indicados como relajante muscular de acción central, útiles en el tratamiento de espasmos dolorosos musculoesqueléticos.

Contraindicaciones: Tiocolsid Forte® solución inyectable se encuentran contraindicados en las siguientes situaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.
- Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.
- Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.
- Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años.
- Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido

Precauciones y advertencias:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 238 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se deben tener presentes las siguientes precauciones:

- Se debe tener precaución o evitar el uso de tiocolchicósido en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática.
- El tiocolchicósido puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se usa el medicamento.
- Se recomienda reducir la dosis en caso de diarrea.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada de Tiocolsid Forte® solución inyectable, en ampollas es:

- Vía intramuscular: La dosis inicial diaria en adultos es de 8 mg; una ampolla de 4 mg, 2 veces al día por 3 a 5 días.
- Tratamiento de las formas severas o exacerbaciones severas: la dosis puede incrementarse progresivamente hasta un máximo de 16 mg al día, una ampolla de 8 mg, 2 veces al día.
- Se recomienda utilizar Tiocolsid Forte® solución inyectable con la menor dosis terapéutica necesaria y por el menor tiempo requerido.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea. Otros eventos reportados son: reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito, alteraciones de la presión arterial (hipotensión), menorragia, parestesias, sequedad de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa. También se ha reportado somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares. Por lo que puede emplearse en situaciones laborales o de otro tipo que requieren de concentración y atención.

Vía de administración: Intramuscular

Interacciones: Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicósido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 239 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendados.

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 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 ampolla de Tiocolsid Forte® contiene 8 mg de tiocolchicósido en 2 mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tiocolsid Forte® solución inyectable están indicados como relajante muscular de acción central, útiles en el tratamiento de espasmos dolorosos musculoesqueléticos.

Contraindicaciones: Tiocolsid Forte® solución inyectable se encuentran contraindicados en las siguientes situaciones:

- **Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos del medicamento y/o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas.**
- **Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular.**
- **Pacientes con diagnóstico o antecedente de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo.**
- **Debido a que no se disponen de estudios adecuados, también se contraindica su uso durante el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años.**
- **Se recomienda iniciar el tratamiento y continuar el mismo con las dosis terapéuticas más bajas y por el menor tiempo requerido**

Precauciones y advertencias:

Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 240 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

utilización requiere fórmula médica. Se deben tener presentes las siguientes precauciones:

- Se debe tener precaución o evitar el uso de tiocolchicósido en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática.
- El tiocolchicósido puede producir reacciones de fotosensibilidad, por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se usa el medicamento.
- Se recomienda reducir la dosis en caso de diarrea.

Dosificación y grupo etario: La dosis recomendada de Tiocolsid Forte® solución inyectable, en ampollas es:

- **Vía intramuscular:** La dosis inicial diaria en adultos es de 8 mg; una ampolla de 4 mg, 2 veces al día por 3 a 5 días.
- **Tratamiento de las formas severas o exacerbaciones severas:** la dosis puede incrementarse progresivamente hasta un máximo de 16 mg al día, una ampolla de 8 mg, 2 veces al día.
- Se recomienda utilizar Tiocolsid Forte® solución inyectable con la menor dosis terapéutica necesaria y por el menor tiempo requerido.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea. Otros eventos reportados son: reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito, alteraciones de la presión arterial (hipotensión), menorragia, parestesias, sequedad de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa. También se ha reportado somnolencia, cansancio, insomnio y mareos pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares. Por lo que puede emplearse en situaciones laborales o de otro tipo que requieren de concentración y atención.

Vía de administración: Intramuscular

Interacciones: Se ha establecido que dadas las propiedades de unión a las proteínas plasmáticas y a las células del compartimiento sanguíneo por parte del tiocolchicósido, se estima una baja probabilidad de presentar desplazamiento de

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 241 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

sus sitios de unión por causa de interacciones con otros fármacos. A la fecha no se han publicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con otros fármacos cuando se utiliza a las dosis y tiempo de tratamiento recomendados.

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.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. SINMIG®

Expediente : 20071553
Radicado : 2013151059/14029789
Fecha : 2014/03/28
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene Sumatriptán 85 mg/naproxeno sódico 500 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura en adultos

Contraindicaciones: Antecedentes de síntomas o signos de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, síndromes vasculares periféricos, u otras enfermedades cardiovasculares subyacentes.

Revascularización coronaria, hipertensión no controlada. Insuficiencia hepática.

Hipersensibilidad al sumatriptán, al naproxeno o cualquier otro componente del producto.

Alergia al naproxeno, asma, pólipos nasales, urticaria e hipotensión asociada con AINES.

Coadministración dentro de las 24 horas de toma del sumatriptán/naproxeno, de agonistas 5-HT₁ y/o cualquier medicamento que contenga ergotamina o cornezuelo de centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, metisergida). Administración concomitante o

dentro de las 2 semanas de interrupción de un inhibidor de la MAO-A. Migraña hemipléjica o basilar.

Precauciones:

- Cardiovasculares (CV):

La asociación de sumatriptán/naproxeno puede causar un mayor riesgo de reacciones cardiovasculares graves de tipo trombótico, infarto miocárdico e ictus, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso y/o en los pacientes con antecedentes de factores de riesgo para enfermedad CV.

- Gastrointestinales:

El sumatriptán/naproxeno contiene un AINE. Los productos que contienen AINES incrementan el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación, que pueden ser fatales. Estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de alerta. Los pacientes adultos mayores tienen un mayor riesgo de reacciones gastrointestinales graves.

Advertencias:

- Monitorear: Vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Vigilar de cerca la presión arterial durante el inicio y durante todo el curso del tratamiento. Controlar la función renal, la creatinina sérica y/o la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal. Controlar la función plaquetaria en pacientes con trastornos de la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes en tratamientos a largo plazo. Obtener un ECG inmediatamente después del uso por primera vez del sumatriptán/naproxeno en pacientes con factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (EAC). Evaluar los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran disfunción hepática o en los que se ha encontrado una prueba de función hepática anormal por la probabilidad de desarrollar reacciones hepáticas graves durante el tratamiento.

Evaluar los pacientes que presenten signos o síntomas sugestivos de angina tras la administración del sumatriptán/naproxeno, para descartar la presencia de EAC o una predisposición a angina variante de Prinzmetal antes de administrar dosis adicionales, y controlarlos con ECG, si al reanudar la dosificación se repiten síntomas similares. Del mismo modo, se deben evaluar los pacientes que experimenten otros signos o síntomas sugestivos de isquemia, como el síndrome de

- isquemia intestinal o síndrome de Reyunad, evaluando una predisposición al vaso espasmo y/o a aterosclerosis.
- Embarazo: Categoría de riesgo en el embarazo C. No utilizar al final del embarazo.
 - Lactancia: Se excreta por leche materna. Evitar el uso.
 - Niños: La seguridad y eficacia no se ha establecido.
 - Adultos mayores: Está contraindicado para uso en pacientes ancianos con insuficiencia hepática. No se recomienda para su uso en pacientes de edad avanzada que tienen: insuficiencia renal, riesgo aumentado de Enfermedad Arterial Coronaria no reconocida, y aumento de la Presión Arterial, pues éstas pueden ser más frecuentes en éste grupo.
 - Hipersensibilidad: Pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, potencialmente mortales.
 - Función renal: No se recomienda su uso en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min. Tener precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente o deshidratación
 - Función hepática: Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.
 - Pacientes en riesgo especial: Utilizar con precaución en pacientes debilitados; deshidratados; con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca; con enfermedades que pueden alterar la absorción, metabolismo o excreción de los fármacos; pacientes con antecedentes de epilepsia o afecciones asociadas con un umbral convulsivo disminuido.
 - Asma: No administrar a pacientes con hipersensibilidad a aspirina y usar con precaución en pacientes con asma preexistente.
 - Efectos cardiovasculares: Los productos que contienen sumatriptán no deberían administrarse a pacientes sin diagnóstico de EAC pero en quienes existen factores de riesgo (por ejemplo: hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, historia familiar de EAC, mujeres en menopausia quirúrgica o fisiológica, y hombres mayores de 40 años de edad).

- Efectos cerebrovasculares: En los pacientes tratados con sumatriptán se ha informado hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular y otras reacciones cerebrovasculares, algunos relacionados con muerte.
- Puede ocurrir dolor y/o malestar: Precordial, de la mandíbula o del cuello.
- Efectos dermatológicos: Pueden aparecer reacciones adversas graves, como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson que puede ser fatal.
- Efectos gastrointestinales (GI): Utilizar con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad úlcera o hemorragia GI. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, administración crónica de la terapia con AINEs, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y pobre estado de salud general.
- Efectos hematológicos: La anemia puede ocurrir en pacientes que recibieron AINEs.
- Efectos hepáticos: Pueden presentarse elevaciones limítrofes de 1 o más pruebas hepáticas. Si hay signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o se desarrollan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción), debe suspenderse el sumatriptán/naproxeno.
- Hipertensión: Se puede producir una elevación significativa de la presión arterial. Su uso está contraindicado en hipertensión no controlada. Usar con precaución en hipertensión controlada.
- Afecciones neurológicas: Antes de tratar la cefalea, excluir cuidadosamente enfermedades neurológicas potencialmente graves en pacientes no diagnosticados previamente con cefalea migrañosa, cefalea simple o que experimentan cefalea que es atípica para ellos.
- Efectos oftálmicos: El sumatriptán y/o sus metabolitos se unen a la melanina del ojo. El sumatriptán podría causar toxicidad en estos tejidos después del uso prolongado. El Sumatriptan también provoca opacidades corneales y defectos en el epitelio corneal en perros.
- Otros causas de cefalea:

No se debe utilizar como tratamiento profiláctico de migraña, migraña hemipléjica o basilar. La seguridad y eficacia no han sido establecidas para la cefalea en racimos.

Reacciones relacionadas con vaso espasmo:

Se ha reportado tanto isquemia vascular periférica como isquemia colónica con dolor abdominal y diarrea con sangre. También ceguera transitoria y permanente con significativa pérdida parcial de la visión.

- Efectos renales: El uso de AINES a largo plazo ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal se ha observado también en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática; pacientes que toman diuréticos, inhibidores de la ECA y pacientes de edad avanzada. La interrupción del tratamiento con AINE es seguida, generalmente, por la reversión al estado pretratamiento.
- Síndrome Serotoninérgico: Puede ocurrir éste síndrome potencialmente mortal que se puede acompañar de: agitación, coma, diarrea, alucinaciones, hiperreflexia, hipertermia, falta de coordinación, presión arterial lábil, náuseas, taquicardia, vómito. Esto es especialmente crítico en el uso combinado con ISRS o IRSN

Reacciones adversas:

SNC: Se han reportado: Mareos (4%); somnolencia (3%); parestesia (2%); astenia (más de 1%), fatiga (por lo menos 1%).

Gastrointestinales: Náuseas (3%), sequedad de boca, dispepsia (2%); dolor abdominal (menos del 1%).

Otros: Dolor o Molestia en el pecho, dolor en el cuello/garganta/mandíbula/tensión/opresión (3%), sensación de calor, tensión muscular, palpitaciones (más del 1%).

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: El naproxeno puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y puede potenciar los estados de enfermedad renal.

Alcohol: Puede contribuir al aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Aminoglucósidos: Los niveles plasmáticos de aminoglucósidos pueden elevarse por el naproxeno.

Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina): Se puede incrementar el riesgo de reacciones adversas de tipo hemorrágico.

Antifúngicos azoles: Puede incrementarse la concentración plasmática del naproxeno, con aumento de los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas.

Betabloqueadores: El naproxeno puede inhibir la síntesis renal de prostaglandinas, disminuyendo su efecto antihipertensivo.

Bifosfonatos Bifosfatos y el naproxeno: Pueden aumentar sinérgicamente el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales, especialmente la úlcera gástrica.

Corticosteroides: El uso concomitante puede contribuir al aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Ciclosporina: Puede incrementarse la nefrotoxicidad de la ciclosporina y el naproxeno.

Diuréticos: El naproxeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas.

Alcaloides del cornezuelo de centeno: El uso dentro de las 24 horas de medicamentos que contengan cornezuelo del centeno, está contraindicado.

Litio: El naproxeno puede reducir la depuración renal del litio hasta en un 20%. Cuando se administra un AINE, se deberían controlar los niveles de litio cada 4 a 5 días hasta que se estabilicen y se observe a los pacientes en cuanto a cambios clínicos.

IMAOs: Está contraindicada la administración concomitante dentro de las 2 semanas de interrupción de un IMAO-A.

Metotrexato: El naproxeno puede contribuir a la toxicidad de metotrexato al reducir su depuración renal. La administración conjunta de algunos AINEs con el metotrexato a dosis altas ha resultado en muerte y toxicidad gastrointestinal severa.

AINEs: No utilizar con otros productos que contengan naproxeno; la coadministración puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Probenecid: Los niveles en plasma y la vida media del naproxeno se pueden aumentar.

Salicilatos: Puede incrementarse el riesgo de irritación gastrointestinal.

Sibutramina: Los efectos serotoninérgicos del sumatriptán y la sibutramina pueden ser aditivos, lo que podría resultar en un síndrome serotoninérgico.

Agonistas del receptor de Serotonina 5-HT1: La administración conjunta de dos agonistas 5-HT1 en 24 h está contraindicada.

IRS/IRSN (por ejemplo, duloxetina, sertralina, venlafaxina): Al usarse de manera combinada puede ocurrir un síndrome serotoninérgico que comprometa la vida del paciente.

Interacciones con las pruebas de laboratorio:

El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria, prolongar el tiempo de sangría, aumentar los valores urinarios de cuerpos 17-cetogénicos, e interferir con algunos pruebas de ácido 5 hidroxil indolacético en orina.

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 247 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Adultos: 1 tableta a la primera señal del ataque, si es necesario se puede seguir con 1 tableta, 2 horas más tarde, (máximo, 2 tabletas en 24 h).

Tratamientos concomitantes: Está contraindicado la toma de esta terapia combinada de sumatriptán/naproxeno, con inhibidores de la MAO-A, dentro de las 2 semanas siguientes a su interrupción, y en igual forma, de cualquier fármaco que contenga ergotamina, derivados de cornezuelo de centeno, u otros agonistas 5-HT₁.

Consejo general:

Puede administrarse con o sin alimentos.

Las pastillas no deben ser divididas, machacadas o masticadas.

El intervalo de dosificación de las tabletas debe ser al menos con 2 h de diferencia.

No se ha establecido su seguridad en tratamientos con un promedio mayor a 5 ataques de migraña en un periodo de 30 días.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.7.1., para continuar con la aprobación de la inclusión en normas farmacológicas 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. 03 de 2014, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene Sumatriptán 85 mg/naproxeno sódico 500 mg.

Forma farmacéutica: Tabletadas.

Indicaciones:

Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura en adultos.

Contraindicaciones:

Antecedentes de síntomas o signos de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, síndromes vasculares periféricos, u otras enfermedades cardiovasculares subyacentes.

Revascularización coronaria, hipertensión no controlada. Insuficiencia hepática. Hipersensibilidad al sumatriptán, al naproxeno o cualquier otro componente del producto.

Alergia al naproxeno, asma, pólipos nasales, urticaria e hipotensión asociada con AINES.

Coadministración dentro de las 24 horas de toma del sumatriptán/naproxeno, de agonistas 5-HT₁ y/o cualquier medicamento que contenga ergotamina o cornezuelo de centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, metisergrida). Administración concomitante o dentro de las 2 semanas de interrupción de un inhibidor de la MAO-A. Migraña hemipléjica o basilar.

Precauciones:

- Cardiovasculares (CV):

La asociación de sumatriptán/naproxeno puede causar un mayor riesgo de reacciones cardiovasculares graves de tipo trombótico, infarto miocárdico e ictus, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso y/o en los pacientes con antecedentes de factores de riesgo para enfermedad CV.

- Gastrointestinales:

El sumatriptán/naproxeno contiene un AINE. Los productos que contienen AINES incrementan el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación, que pueden ser fatales. Estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de alerta. Los pacientes adultos mayores tienen un mayor riesgo de reacciones gastrointestinales graves.

Advertencias:

- **Monitorear:** Vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Vigilar de cerca la presión arterial durante el inicio y durante todo el curso del tratamiento. Controlar la función renal, la creatinina sérica y/o la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal. Controlar la función plaquetaria en pacientes con trastornos de la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes en tratamientos a largo plazo. Obtener un ECG

inmediatamente después del uso por primera vez del sumatriptán/naproxeno en pacientes con factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (EAC). Evaluar los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran disfunción hepática o en los que se ha encontrado una prueba de función hepática anormal por la probabilidad de desarrollar reacciones hepáticas graves durante el tratamiento.

Evaluar los pacientes que presenten signos o síntomas sugestivos de angina tras la administración del sumatriptán/naproxeno, para descartar la presencia de EAC o una predisposición a angina variante de Prinzmetal antes de administrar dosis adicionales, y controlarlos con ECG, si al reanudar la dosificación se repiten síntomas similares. Del mismo modo, se deben evaluar los pacientes que experimenten otros signos o síntomas sugestivos de isquemia, como el síndrome de isquemia intestinal o síndrome de Reynaud, evaluando una predisposición al vaso espasmo y/o a aterosclerosis.

- Embarazo: Categoría de riesgo en el embarazo C. No utilizar al final del embarazo.
- Lactancia: Se excreta por leche materna. Evitar el uso.
- Niños: La seguridad y eficacia no se ha establecido.
- Adultos mayores: Está contraindicado para uso en pacientes ancianos con insuficiencia hepática. No se recomienda para su uso en pacientes de edad avanzada que tienen: insuficiencia renal, riesgo aumentado de Enfermedad Arterial Coronaria no reconocida, y aumento de la Presión Arterial, pues éstas pueden ser más frecuentes en éste grupo.
- Hipersensibilidad: Pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, potencialmente mortales.
- Función renal: No se recomienda su uso en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. Tener precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente o deshidratación.
- Función hepática: Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Pacientes en riesgo especial:** Utilizar con precaución en pacientes debilitados; deshidratados; con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca; con enfermedades que pueden alterar la absorción, metabolismo o excreción de los fármacos; pacientes con antecedentes de epilepsia o afecciones asociadas con un umbral convulsivo disminuido.
- **Asma:** No administrar a pacientes con hipersensibilidad a aspirina y usar con precaución en pacientes con asma preexistente.
- **Efectos cardiovasculares:** Los productos que contienen sumatriptán no deberían administrarse a pacientes sin diagnóstico de EAC pero en quienes existen factores de riesgo (por ejemplo: hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, historia familiar de EAC, mujeres en menopausia quirúrgica o fisiológica, y hombres mayores de 40 años de edad).
- **Efectos cerebrovasculares:** En los pacientes tratados con sumatriptán se ha informado hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular y otras reacciones cerebrovasculares, algunos relacionados con muerte.
- **Puede ocurrir dolor y/o malestar:** Precordial, de la mandíbula o del cuello.
- **Efectos dermatológicos:** Pueden aparecer reacciones adversas graves, como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson que puede ser fatal.
- **Efectos gastrointestinales (GI):** Utilizar con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa o hemorragia GI. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con AINE incluyen el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, administración crónica de la terapia con AINEs, tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y pobre estado de salud general.
- **Efectos hematológicos:** La anemia puede ocurrir en pacientes que recibieron AINEs.
- **Efectos hepáticos:** Pueden presentarse elevaciones limítrofes de 1 o más pruebas hepáticas. Si hay signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o se desarrollan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción), debe suspenderse el sumatriptán/naproxeno.

- **Hipertensión:** Se puede producir una elevación significativa de la presión arterial. Su uso está contraindicado en hipertensión no controlada. Usar con precaución en hipertensión controlada.
- **Afecciones neurológicas:** Antes de tratar la cefalea, excluir cuidadosamente enfermedades neurológicas potencialmente graves en pacientes no diagnosticados previamente con cefalea migrañosa, cefalea simple o que experimentan cefalea que es atípica para ellos.
- **Efectos oftálmicos:** El sumatriptán y/o sus metabolitos se unen a la melanina del ojo. El sumatriptán podría causar toxicidad en estos tejidos después del uso prolongado. El Sumatriptan también provoca opacidades corneales y defectos en el epitelio corneal en perros.
- **Otros causas de cefalea:**
No se debe utilizar como tratamiento profiláctico de migraña, migraña hemipléjica o basilar. La seguridad y eficacia no han sido establecidas para la cefalea en racimos.
Reacciones relacionadas con vaso espasmo:
Se ha reportado tanto isquemia vascular periférica como isquemia colónica con dolor abdominal y diarrea con sangre. También ceguera transitoria y permanente con significativa pérdida parcial de la visión.
- **Efectos renales:** El uso de AINES a largo plazo ha dado lugar a necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal se ha observado también en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática; pacientes que toman diuréticos, inhibidores de la ECA y pacientes de edad avanzada. La interrupción del tratamiento con AINE es seguida, generalmente, por la reversión al estado pretratamiento.
- **Síndrome Serotoninérgico:** Puede ocurrir éste síndrome potencialmente mortal que se puede acompañar de: agitación, coma, diarrea, alucinaciones, hiperreflexia, hipertermia, falta de coordinación, presión arterial lábil, náuseas, taquicardia, vómito. Esto es especialmente crítico en el uso combinado con ISRS o IRSN

Reacciones adversas:

SNC: Se han reportado: Mareos (4%); somnolencia (3%); parestesia (2%); astenia (más de 1%), fatiga (por lo menos 1%).

Gastrointestinales: Náuseas (3%), sequedad de boca, dispepsia (2%); dolor abdominal (menos del 1%).

Otros: Dolor o Molestia en el pecho, dolor en el cuello/garganta/mandíbula/tensión/opresión (3%), sensación de calor, tensión muscular, palpitaciones (más del 1%).

Interacciones:

Inhibidores de la ECA: El naproxeno puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y puede potenciar los estados de enfermedad renal.

Alcohol: Puede contribuir al aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Aminoglucósidos: Los niveles plasmáticos de aminoglucósidos pueden elevarse por el naproxeno.

Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina): Se puede incrementar el riesgo de reacciones adversas de tipo hemorrágico.

Antifúngicos azoles: Puede incrementarse la concentración plasmática del naproxeno, con aumento de los efectos farmacológicos y el riesgo de reacciones adversas.

Betabloqueadores: El naproxeno puede inhibir la síntesis renal de prostaglandinas, disminuyendo su efecto antihipertensivo.

Bifosfonatos Bifosfatos y el naproxeno: Pueden aumentar sinérgicamente el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales, especialmente la úlcera gástrica.

Corticosteroides: El uso concomitante puede contribuir al aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Ciclosporina: Puede incrementarse la nefrotoxicidad de la ciclosporina y el naproxeno.

Diuréticos: El naproxeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas.

Alcaloides del cornezuelo de centeno: El uso dentro de las 24 horas de medicamentos que contengan cornezuelo del centeno, está contraindicado.

Litio: El naproxeno puede reducir la depuración renal del litio hasta en un 20%. Cuando se administra un AINE, se deberían controlar los niveles de litio cada 4 a 5 días hasta que se estabilicen y se observe a los pacientes en cuanto a cambios clínicos.

IMAOs: Está contraindicada la administración concomitante dentro de las 2 semanas de interrupción de un IMAO-A.

Metotrexato: El naproxeno puede contribuir a la toxicidad de metotrexato al reducir su depuración renal. La administración conjunta de algunos AINEs con el metotrexato a dosis altas ha resultado en muerte y toxicidad gastrointestinal severa.

AINEs: No utilizar con otros productos que contengan naproxeno; la coadministración puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Probenecid: Los niveles en plasma y la vida media del naproxeno se pueden aumentar.

Salicilatos: Puede incrementarse el riesgo de irritación gastrointestinal.

Sibutramina: Los efectos serotoninérgicos del sumatriptán y la sibutramina pueden ser aditivos, lo que podría resultar en un síndrome serotoninérgico.

Agonistas del receptor de Serotonina 5-HT₁: La administración conjunta de dos agonistas 5-HT₁ en 24 h está contraindicada.

IRS/IRSN (por ejemplo, duloxetina, sertralina, venlafaxina): Al usarse de manera combinada puede ocurrir un síndrome serotoninérgico que comprometa la vida del paciente.

Interacciones con las pruebas de laboratorio:

El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria, prolongar el tiempo de sangría, aumentar los valores urinarios de cuerpos 17-cetogénicos, e interferir con algunos pruebas de ácido 5 hidroxil indolacético en orina.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: 1 tableta a la primera señal del ataque, si es necesario se puede seguir con 1 tableta, 2 horas más tarde, (máximo, 2 tabletas en 24 h).

Tratamientos concomitantes: Está contraindicado la toma de esta terapia combinada de sumatriptán/naproxeno, con inhibidores de la MAO-A, dentro de las 2 semanas siguientes a su interrupción, y en igual forma, de cualquier fármaco que contenga ergotamina, derivados de cornezuelo de centeno, u otros agonistas 5-HT₁.

Consejo general:

Puede administrarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser divididas, machacadas o masticadas.

El intervalo de dosificación de las tabletas debe ser al menos con 2 h de diferencia.

No se ha establecido su seguridad en tratamientos con un promedio mayor a 5 ataques de migraña en un periodo de 30 días.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 19.11.0.0.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.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. TELEBRIX® 35

Expediente : 22609
Radicado : 2014040908
Fecha : 08/04/2014
Interesado : Inversiones Ajevoco S.A
Fabricante : Guerbet productos radiológicos Ltda.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene ácido ioxitalámico (650.90 mg de ioxitalamato de meglumina + 96.60 mg de ioxitalamato sódico - equivalente a 350 mg de yodo) 592,85 mg, meglumina: 151,40 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medio de contraste únicamente para uso diagnóstico en urografía intravenosa. Tomografía computarizada. Flebografía. uretra-cistografía retrógrada. Cistografía suprapúbica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al yodo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedad cardiovascular avanzada, hipertiroidismo. Mieloma múltiple, embarazo y lactancia. Uso especialista.

- Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a uno de los excipientes.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 255 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Antecedentes de reacción inmediata mayor o cutánea retardada a la inyección de telebrix 30 meglumina.
- Insuficiencia cardiaca descompensada con la inyección sistemática.
- Tiroideo-toxicidad manifiesta
- Mielografía
- Embarazo

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

- Modificaciones De dosificación
- Nueva Vía de administración
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto versión TX35_SPC_18-01-2013_FR_v_ES

Nueva Dosificación:

Indicaciones	Dosis media mL/Kg	Volumen total (mi-max) mL
Urografía intravenosa	1	50 - 100
Tomografía computarizada:		
- Craneal	1	40 - 100
- Cuerpo entero	1,8	90 - 180
Angiografía digital	2,1	95 - 250
Angiocardiografía:		
- Ventriculografía	40 ml por inyección	30 - 60
- Coronariografía	De 4 a 8 ml por inyección	270

Poblaciones especiales:

- Población geriátrica:

Telebrix 35 se debe administrar con precaución, a la dosis eficaz mínima y a pacientes bien hidratados.

- Población pediátrica:

Como siempre que se usan medios de contraste hiperosmolares, este producto debe administrarse con prudencia a los recién nacidos, lactantes y niños. La dosis administrada se reducirá al mínimo.

- Insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal habrá que reducir la dosis y establecer una hidratación suficiente.

Nueva Vía de administración: Intra-arterial

Nuevas Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste indicado en adultos y niños, en administración intra-arterial e intravenosa para practicar:

- Urografía intravenosa;
- Tomografía computarizada;
- Angiografía digital; angiocardiografía (ventriculografía y coronariografía).

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a alguno de los excipientes.

- Antecedente de reacción cutánea mayor inmediata o retardada tras la inyección de Telebrix 35.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Tirotoxicosis franca.
- Está contraindicada la administración intratecal o subaracnoidea (o epidural) de Telebrix 35 para practicar una mielografía, una ventriculografía cerebral o una cisternografía, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones neurotóxicas graves y potencialmente mortales (por ejemplo, mioclonos o epilepsia).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso :

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, sólo 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.

Advertencias especiales :

- Hipersensibilidad :

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, al medio de contraste TELEBRIX 35 (350 mg I/ml), solución inyectable (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 tiroideos :

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.

- Extravasación:

La extravasación es una complicación no excepcional (0,04% a 0,9%) de las inyecciones intravenosas de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de osmolalidad elevada, son de carácter leve; sin embargo, los medios de contraste yodados pueden producir lesiones graves como una ulceración de la piel, 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 un inyector a presión o de un volumen elevado). Es importante identificar estos factores para optimizar en consecuencia el lugar y la técnica de inyección y vigilar el proceso antes, durante y después de la inyección de Telebrix 35.

Precauciones de uso :

- Intolerancia a los medios de contraste iodados:

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

En los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad se ha propuesto administrar como premedicación corticosteroides y antihistamínicos H1. 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; disposición inmediata de los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

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 :

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 infarto de miocardio reciente, con bomba de balón intraaórtica, con hematócrito reducido, con hiperuricemia, con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año, ancianos con ateromatosis y pacientes con morbilidad múltiple.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 260 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- 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. Entre los medicamentos nefrotóxicos destacan: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, ifosfamida.
- Teniendo en cuenta que la eliminación es más lenta en caso de disfunción renal, el intervalo entre dos exploraciones radiológicas con inyección de medio de contraste deberá ser tan prolongado como resulte clínicamente aceptable, especialmente en los pacientes de riesgo. En estos pacientes es preferible respetar un intervalo de al menos 48 a 72 horas. Si se observa insuficiencia renal después de la primera exploración, se suspenderá cualquier otra exploración hasta que se restablezca la función renal inicial.
- Prevenir la acidosis láctica en el diabético tratado con biguanidas (metformina) observando el aclaramiento de creatinina

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática:

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.

- Asma:

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

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 iodado, 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 iodado. Habrá, pues, que evaluar y vigilar la función tiroidea en estos casos.

- Enfermedades cardiovasculares graves:

En caso de insuficiencia cardíaca demostrada o inicial, de cardiopatía isquémica, de hipertensión pulmonar o valvulopatía, aumenta el riesgo de edema pulmonar, isquemia miocárdica y trastornos del ritmo; los trastornos hemodinámicas graves aumentan tras la administración del medio de contraste iodado.

- 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 iodado pueden intensificarse por estados pronunciados de excitación, ansiedad o dolor. Puede requerirse una preparación específica que podría incluir la sedación.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 262 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Advertencia acerca de los excipientes:

Este medicamento contiene 341,8 mg de sodio por 100 ml. Deberán tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta hiposódica estricta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Medicamentos:

- + Antidiabéticos del grupo de las biguanidas (metformina):

1. El tratamiento con biguanidas puede proseguir con normalidad en los pacientes que presentan una función renal normal.
2. En caso de insuficiencia renal moderada (filtración glomerular calculada [FGC] de 30-59 ml/min/1,73 m²): Los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intravenosa y tengan una FGC igual o superior a 45 ml/min/1,73 m² pueden seguir tomando la biguanida con normalidad; los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intraarterial y aquellos que reciban un medio de contraste y tengan una FGC comprendida entre 30 y 44 ml/min/1,73 m² deben suspender la biguanida 48 h antes del medio de contraste, y no reanudar su toma hasta 48 horas después de recibir el medio de contraste, si la función renal no se ha deteriorado.
3. En los pacientes que presentan una FGC inferior a 30 ml/min/1,73 m² (insuficiencia renal crónica de grado 4 o 5) o una enfermedad intercurrente que curse con insuficiencia hepática o hipoxia las biguanidas están contraindicadas y, antes de administrar cualquier medio de contraste yodado, es obligado valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.
4. Cuando se trate de una exploración de urgencia, se suspenderá la biguanida desde el momento de la administración del medio de contraste. Después de la exploración hay que vigilar los posibles signos de acidosis láctica en el paciente. Se reanudará la administración de la biguanida 48 h después de administrar el medio de contraste siempre que la creatinina sérica o la FGC no hayan variado desde los niveles previos al estudio de imagen.

- + Radiofármacos:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 263 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En los pacientes de riesgo existe la posibilidad de que se produzca una crisis de hipertiroidismo o inducción de hipotiroidismo.

Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de iodo 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 iodo 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;

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes que están recibiendo betabloqueantes, particularmente si padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con agonistas beta adrenérgicos.

Se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ Diuréticos:

Debido al riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la hidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

En virtud de sus propiedades hiperosmolares, Telebrix 35 puede ejercer un efecto diurético añadido.

+ Interleucina 2 :

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): erupción cutánea, crisis vasomotora, eritema, fiebre o síntomas gripales y más raramente hipotensión, oliguria o insuficiencia renal.

+ Agentes potencialmente nefrotóxicos

+ Agentes fibrinolíticos :

Se ha demostrado que los medios de contraste alteran los efectos de los agentes fibrinolíticos in vitro, de manera dependiente de la concentración. Debido a esta inhibición enzimática variable según el agente fibrinolítico, no se deben administrar simultáneamente los medios de contraste iodados.

- Otras formas de interacción:

Las concentraciones elevadas de medio de contraste iodado 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 :

- Embarazo :

Teniendo en cuenta que la exposición a las radiaciones debe evitarse de manera general durante el embarazo, independientemente de que se emplee o no un medio de contraste, habrá que sopesar cuidadosamente el beneficio de una exploración radiológica.

- Embriotoxicidad:

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógico. En ausencia de efecto teratológico 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 teratológicos 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. Habrá que evaluar y vigilar la función tiroidea de los neonatos expuestos in utero.

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 iodado si está indicada la exploración en una gestante.

- Fertilidad:

Los estudios toxicológicos realizados sobre la función reproductiva no han demostrado ningún efecto sobre la capacidad reproductiva, la fertilidad o el desarrollo fetal o postnatal.

- Lactancia:

Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de acontecimientos adversos en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Atendiendo a las propiedades farmacológicas de Telebrix 35, es poco probable que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas :

Desde su comercialización, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia después de la administración de Telebrix (en todas las formas farmacéuticas) son hipersensibilidad (especialmente reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y shock anafiláctico), urticaria, exantema (especialmente eritema y exantema maculopapular) y reacciones en el punto de inyección (tales como edema, dolor e inflamación).

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces retardadas (de una hora a varias horas después de la inyección), y se manifiestan en forma de reacciones cutáneas adversas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, habitualmente con reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden representar los primeros signos de un shock excepcionalmente mortal.

En la tabla siguiente se reflejan las reacciones adversas por clases de sistemas y órganos con una frecuencia indeterminada (ya que no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles).

Resumen de las reacciones adversas relacionadas con Telebrix 35 o con cualquier otra forma farmacéutica de Telebrix después de su administración por vía intravascular:

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: crisis tirotóxica*, hipertiroidismo*, trastornos tiroideos*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado confusional, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: coma, síncope, convulsiones, paresia/parálisis, parestesias, temblor, cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida: paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, trastornos del ritmo, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: hipotensión, tromboflebitis, colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: parada respiratoria, edema laríngeo, laringoespasma, edema pulmonar, disnea, broncoespasmo, sensación de obstrucción laríngea, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: diarrea, náuseas, vómitos, dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Inmediatas: angioedema, urticaria, prurito, eritema Retardadas: exantema, exantema maculopapular
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: edema, edema facial, dolor, malestar general, sensación de calor, extravasación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección ¹
Exploraciones clínicas	Frecuencia no conocida: elevación de la creatininemia

¹ en caso de extravasación

Los medios de contraste iodados y la glándula tiroides

Con otros medios de contraste iodados o con Telebrix administrado por otra vía distinta se han comunicado las reacciones adversas siguientes.

Por lo tanto, es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Telebrix.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 267 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Edema cerebral, amnesia, vértigo, trastornos del habla, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares	Trastornos de la visión, fotofobia, ceguera transitoria
Trastornos del oído y del laberinto	Trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración ¹ , estornudos
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ² , íleo ³ , hipertrofia parotídea, hipersecreción salival
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema polimorfo, eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ⁵
Exploraciones clínicas	Electroencefalograma anormal, elevación de la amilasa sérica

¹ en pacientes con trastornos de la deglución, por vía oral

² después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

³ tras la administración gastroentérica

⁴ en caso de histerografía

⁵ en caso de artrografía

Población pediátrica :

El carácter previsible de las reacciones adversas asociadas a Telebrix 35 en la población pediátrica es el mismo que en los adultos. No es posible calcular su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Sobredosis:

La sobredosis aumenta el riesgo de nefropatía y puede entrañar diarrea, deshidratación, desequilibrios electrolíticos, trastornos hemodinámicos y cardiovasculares. En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

Propiedades farmacológicas:

- Propiedades farmacodinámicas:

Solución inyectable, es un medio de contraste uroangiográfico, triodado, iónico, con una osmolalidad de 2130 mOsm/kg.

- **Propiedades farmacocinéticas:**

Inyectado por vía vascular, el ácido ioxitalámico se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. En el ser humano, la semivida de eliminación es de 1,1 h, el volumen de distribución es de 194 ml/kg y el aclaramiento total medio es de 120 ml/min. Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por Telebrix 35 está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado. En caso de insuficiencia renal, se produce una eliminación renal heterotrópica por vía biliar y, accesoriamente, por la saliva, el sudor o las heces.

- **Datos preclínicos sobre seguridad :**

Sólo se han observado efectos en los animales con exposiciones muy superiores a la exposición máxima en el ser humano, por lo que carecen de importancia clínica.

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

- **Modificación en la dosificación**
- **Nueva vía de administración**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión TX35_SPC_18-01-2013_FR_v_ES**

Nueva Dosificación:

Indicaciones	Dosis media mL/Kg	Volumen total (mi-max) mL
Urografía intravenosa	1	50 - 100
Tomografía computarizada:		
- Craneal	1	40 - 100
- Cuerpo entero	1,8	90 - 180
Angiografía digital	2,1	95 - 250
Angiocardiografía:		
- Ventriculografía	40 mL por inyección	30 - 60
- Coronariografía	De 4 a 8 mL por	270

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 269 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Poblaciones especiales:

- **Población geriátrica:**

Se debe administrar con precaución, a la dosis eficaz mínima y a pacientes bien hidratados.

- **Población pediátrica:**

Como siempre que se usan medios de contraste hiperosmolares, éste producto debe administrarse con prudencia a los recién nacidos, lactantes y niños. La dosis administrada se reducirá al mínimo.

- **Insuficiencia renal:**

En los pacientes con insuficiencia renal habrá que reducir la dosis y establecer una hidratación suficiente.

Nueva vía de administración: Intra-arterial.

Nuevas Indicaciones: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste indicado en adultos y niños, en administración intra-arterial e intravenosa para practicar:

- **Urografía intravenosa;**
- **Tomografía computarizada;**
- **Angiografía digital; angiocardiografía (ventriculografía y coronariografía).**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a alguno de los excipientes.

- **Antecedente de reacción cutánea mayor inmediata o retardada tras la inyección de Telebrix® 35.**
- **Insuficiencia cardiaca descompensada.**
- **Tirotoxicosis franca.**
- **Está contraindicada su administración intratecal o subaracnoidea (o epidural) para practicar una mielografía, una ventriculografía cerebral o una cisternografía, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones neurotóxicas graves y potencialmente mortales (por ejemplo, mioclono o epilepsia).**

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso :

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:

- d) La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.
- e) La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, sólo 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.
- f) 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.

Advertencias especiales :

- **Hipersensibilidad :**

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, al medio de contraste Telebrix® 35 (350 mg I/mL), solución inyectable (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 tiroideos :

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.

- Extravasación:

La extravasación es una complicación no excepcional (0,04% a 0,9%) de las inyecciones intravenosas de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de osmolalidad elevada, son de carácter leve; sin embargo, los medios de contraste yodados pueden producir lesiones graves como una ulceración de la piel, 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 un inyector a presión o

de un volumen elevado). Es importante identificar estos factores para optimizar en consecuencia el lugar y la técnica de inyección y vigilar el proceso antes, durante y después de la inyección de Telebrix 35.

Precauciones de uso :

- **Intolerancia a los medios de contraste iodados:**

Antes de la exploración:

- **Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.**

En los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad, se ha propuesto administrar como premedicación corticosteroides y antihistamínicos H1. 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; disposición inmediata de los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

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 :**

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**

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 273 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

infarto de miocardio reciente, con bomba de balón intraaórtica, con hematócrito reducido, con hiperuricemia, con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año, ancianos con ateromatosis y pacientes con morbilidad múltiple.

- **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. Entre los medicamentos nefrotóxicos destacan: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), aminoglucósidos, organoplatinados, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, ifosfamida.**
- **Teniendo en cuenta que la eliminación es más lenta en caso de disfunción renal, el intervalo entre dos exploraciones radiológicas con inyección de medio de contraste deberá ser tan prolongado como resulte clínicamente aceptable, especialmente en los pacientes de riesgo. En estos pacientes es preferible respetar un intervalo de al menos 48 a 72 horas. Si se observa insuficiencia renal después de la primera exploración, se suspenderá cualquier otra exploración hasta que se restablezca la función renal inicial.**
- **Prevenir la acidosis láctica en el diabético tratado con biguanidas (metformina) observando el aclaramiento de creatinina**

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática:

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.

- 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. Habrá, pues, que evaluar y vigilar la función tiroidea en estos casos.

- **Enfermedades cardiovasculares graves:**

En caso de insuficiencia cardíaca demostrada o inicial, de cardiopatía isquémica, de hipertensión pulmonar o valvulopatía, aumenta el riesgo de edema pulmonar, isquemia miocárdica y trastornos del ritmo; los trastornos hemodinámicas graves aumentan tras la administración del medio de contraste yodado.

- **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.

- **Advertencia acerca de los excipientes:**

Este medicamento contiene 341,8 mg de sodio por 100 mL. Deberán tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta hiposódica estricta.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Medicamentos:**

+ **Antidiabéticos del grupo de las biguanidas (metformina):**

1. El tratamiento con biguanidas puede proseguir con normalidad en los pacientes que presentan una función renal normal.
2. En caso de insuficiencia renal moderada (filtración glomerular calculada [FGC] de 30-59 mL/min/1,73 m²): Los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intravenosa y tengan una FGC igual o superior a 45 mL/min/1,73 m² pueden seguir tomando la biguanida con normalidad; los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intraarterial y aquellos que reciban un medio de contraste y tengan una FGC comprendida entre 30 y 44 mL/min/1,73 m² deben suspender la biguanida 48 h antes del medio de contraste, y no reanudar su toma hasta 48 horas después de recibir el medio de contraste, si la función renal no se ha deteriorado.
3. En los pacientes que presentan una FGC inferior a 30 ml/min/1,73 m² (insuficiencia renal crónica de grado 4 o 5) o una enfermedad intercurrente que curse con insuficiencia hepática o hipoxia las biguanidas están

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 276 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

contraindicadas y, antes de administrar cualquier medio de contraste yodado, es obligado valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.

4. Cuando se trate de una exploración de urgencia, se suspenderá la biguanida desde el momento de la administración del medio de contraste. Después de la exploración hay que vigilar los posibles signos de acidosis láctica en el paciente. Se reanuda la administración de la biguanida 48 h después de administrar el medio de contraste siempre que la creatinina sérica o la FGC no hayan variado desde los niveles previos al estudio de imagen.

+ **Radiofármacos:**

En los pacientes de riesgo existe la posibilidad de que se produzca una crisis de hipertiroidismo o inducción de hipotiroidismo.

Los medios de contraste yodados 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 yodado.

- + **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;

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes que están recibiendo betabloqueantes, particularmente si padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con agonistas beta adrenérgicos.

Se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste yodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ **Diuréticos:**

Debido al riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la hidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

En virtud de sus propiedades hiperosmolares, Telebrix® 35 puede ejercer un efecto diurético añadido.

+ **Interleucina 2 :**

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): erupción cutánea, crisis vasomotora, eritema, fiebre o síntomas gripales y más raramente hipotensión, oliguria o insuficiencia renal.

+ **Agentes potencialmente nefrotóxicos.**

+ **Agentes fibrinolíticos :**

Se ha demostrado que los medios de contraste alteran los efectos de los agentes fibrinolíticos in vitro, de manera dependiente de la concentración. Debido a esta inhibición enzimática variable según el agente fibrinolítico, no se deben administrar simultáneamente los medios de contraste iodados.

- **Otras formas de interacción:**

Las concentraciones elevadas de medio de contraste iodado 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 :

- **Embarazo :**

Teniendo en cuenta que la exposición a las radiaciones debe evitarse de manera general durante el embarazo, independientemente de que se emplee o no un medio de contraste, habrá que sopesar cuidadosamente el beneficio de una exploración radiológica.

- **Embriotoxicidad:**

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogéno. En ausencia de efecto teratogéno 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 teratogénos 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. Habrá que evaluar y vigilar la función tiroidea de los neonatos expuestos in utero.

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.

- **Fertilidad:**

Los estudios toxicológicos realizados sobre la función reproductiva no han demostrado ningún efecto sobre la capacidad reproductiva, la fertilidad o el desarrollo fetal o postnatal.

- **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 acontecimientos adversos en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste yodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Atendiendo a las propiedades farmacológicas de Telebrix[®] 35, es poco probable que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas :

Desde su comercialización, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia después de la administración de Telebrix[®] (en todas las formas

farmacéuticas) son hipersensibilidad (especialmente reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y shock anafiláctico), urticaria, exantema (especialmente eritema y exantema maculopapular) y reacciones en el punto de inyección (tales como edema, dolor e inflamación).

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces retardadas (de una hora a varias horas después de la inyección), y se manifiestan en forma de reacciones cutáneas adversas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, habitualmente con reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden representar los primeros signos de un shock excepcionalmente mortal.

En la tabla siguiente se reflejan las reacciones adversas por clases de sistemas y órganos con una frecuencia indeterminada (ya que no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles).

Resumen de las reacciones adversas relacionadas con Telebrix[®] 35 o con cualquier otra forma farmacéutica de Telebrix[®] después de su administración por vía intravascular:

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: crisis tirotóxica*, hipertiroidismo*, trastornos tiroideos*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado confusional, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: coma, síncope, convulsiones, paresia/parálisis, parestesias, temblor, cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida: paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, trastornos del ritmo, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: hipotensión, tromboflebitis, colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: parada respiratoria, edema laríngeo, laringoespasma, edema pulmonar, disnea, broncoespasmo, sensación de obstrucción laríngea, tos

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 280 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: diarrea, náuseas, vómitos, dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Inmediatas: angioedema, urticaria, prurito, eritema Retardadas: exantema, exantema maculopapular
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: edema, edema facial, dolor, malestar general, sensación de calor, extravasación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección¹
Exploraciones clínicas	Frecuencia no conocida: elevación de la creatinemia

¹ en caso de extravasación

Los medios de contraste iodados y la glándula tiroides

Con otros medios de contraste iodados o con Telebrix[®] administrado por otra vía distinta se han comunicado las reacciones adversas siguientes.

Por lo tanto, es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Telebrix[®].

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Edema cerebral, amnesia, vértigo, trastornos del habla, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares	Trastornos de la visión, fotofobia, ceguera transitoria
Trastornos del oído y del laberinto	Trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración¹, estornudos
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis², íleo³, hipertrofia parotídea, hipersecreción salival
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema polimorfo, eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia⁵
Exploraciones clínicas	Electroencefalograma anormal, elevación de la amilasa sérica

¹ en pacientes con trastornos de la deglución, por vía oral

² después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

³ tras la administración gastroentérica

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 281 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

⁴ en caso de histerografía

⁵ en caso de artrografía

Población pediátrica :

El carácter previsible de las reacciones adversas asociadas a Telebrix® 35 en la población pediátrica es el mismo que en los adultos. No es posible calcular su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Sobredosis:

La sobredosis aumenta el riesgo de nefropatía y puede entrañar diarrea, deshidratación, desequilibrios electrolíticos, trastornos hemodinámicos y cardiovasculares. En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

Propiedades farmacológicas:

- Propiedades farmacodinámicas:

Solución inyectable, es un medio de contraste uroangiográfico, triiodado, iónico, con una osmolalidad de 2130 mOsm/kg.

- Propiedades farmacocinéticas:

Inyectado por vía vascular, el ácido ioxitalámico se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. En el ser humano, la semivida de eliminación es de 1,1 h, el volumen de distribución es de 194 mL/kg y el aclaramiento total medio es de 120 mL/min. Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por Telebrix® 35 está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado. En caso de insuficiencia renal, se produce una eliminación renal heterotrópica por vía biliar y, accesoriamente, por la saliva, el sudor o las heces.

- Datos preclínicos sobre seguridad :

Sólo se han observado efectos en los animales con exposiciones muy superiores a la exposición máxima en el ser humano, por lo que carecen de importancia clínica.

3.1.9.2. TELEBRIX® 30 MEGLUMINA

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 282 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 19908225
Radicado : 2014040898
Fecha : 08/04/2014
Interesado : Inversiones Ajoveco S.A
Fabricante : Guerbet productos radiológicos Ltda.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene ioxitalamato de meglumina (equivalente a 300 mg I /mL) 660,3 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Medio de contraste únicamente para uso diagnóstico en urografía intravenosa. Tomografía computarizada. Flebografía. uretra-cistografía retrógrada. Cistografía suprapúbica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al yodo. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedad cardiovascular avanzada, hipertiroidismo. Mieloma múltiple, embarazo y lactancia. Uso especialista.

- Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a uno de los excipientes.
- Antecedentes de reacción inmediata mayor o cutánea retardada a la inyección de telebrix 30 meglumina.
- Insuficiencia cardiaca descompensada con la inyección sistemática.
- Tiroideo-toxicidad manifiesta
- Mielografía
- Embarazo

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

- Modificaciones de dosificación
- Nueva vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión TX30M_18-01-2013-FR_v_ES

Nueva Dosificaión :

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 283 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La dosis debe adaptarse en función de la edad, el peso, la función renal del paciente, el tipo de exploración y el volumen del órgano explorado.

Indicaciones	Dosis media mL/Kg	Volumen total (min-max) mL
Urografía intravenosa	La dosis que se utiliza habitualmente es de 1 a 2 ml/kg de peso. En los niños de menos de 20 kg, la dosis es de 2 a 3 ml/kg.	50 – 100 ml
Tomografía computarizada		
Craneal	1,4 ml/kg	20 – 150 ml
cuerpo entero	1,9 ml/kg	20 – 150 ml
Flebografía	50 – 100 ml	250 ml
Uretrocistografía retrógrada	En función del volumen del órgano en el que se inyectará	20-100 ml
Cistografía suprapúbica	En función del volumen del órgano en el que se inyectará	100 – 100 ml

Poblaciones especiales :

- Población geriátrica:

Telebrix 30 Meglumina se debe administrar con precaución, a la dosis eficaz mínima y a pacientes bien hidratados.

- Población pediátrica:

Como siempre que se usan medios de contraste hiperosmolares, este producto debe administrarse con prudencia a los recién nacidos, lactantes y niños. La dosis administrada se reducirá al mínimo.

- Insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal habrá que reducir la dosis y establecer una hidratación suficiente

Nueva vía de Administración: Intra- arterial, intravenosa o en instilación

Nuevas Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste indicado en adultos y niños, en administración intraarterial, intravenosa y en instilación para practicar:

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Flebografía
- Uretrocistografía retrógrada
- Cistografía suprapúbica.

Modificación en Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a alguno de los excipientes
- Antecedente de reacción cutánea mayor inmediata o retardada tras la inyección de Telebrix 30 Meglumina (300 mg iodo/mL), solución inyectable.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Tirotoxicosis franca.
- Está contraindicada la administración intratecal o subaracnoidea (o epidural) de Telebrix 30 Meglumina para practicar una mielografía, una ventriculografía cerebral o una cisternografía, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones neurotóxicas graves y potencialmente mortales (por ejemplo, mioclono o epilepsia).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

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, sólo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. Sin embargo,

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 285 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

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.

Advertencias especiales :

- Hipersensibilidad

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 al medio de contraste (anafilaxia), de tipo IgE dependiente
- 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.

- Extravasación :

La extravasación es una complicación no excepcional (0,04% a 0,9%) de las inyecciones intravenosas de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de osmolalidad elevada, son de carácter leve; sin embargo, los medios de contraste iodados pueden producir lesiones graves como una ulceración de la piel, 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 un inyector a presión o de un volumen elevado). Es importante identificar estos factores para optimizar en consecuencia el lugar y la técnica de inyección y vigilar el proceso antes, durante y después de la inyección de Telebrix 30 Meglumina.

Precauciones de uso:

- Intolerancia a los medios de contraste iodados

Antes de la exploración:

Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

En los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad se ha propuesto administrar como premedicación corticosteroides y antihistamínicos H1. 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; disposición inmediata de los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

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 :

- Insuficiencia renal

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 infarto de miocardio reciente, con bomba de balón intraaórtica, con hematócrito reducido, con hiperuricemia, con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año, ancianos con ateromatosis y pacientes con morbilidad múltiple.
- 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. Entre los medicamentos nefrotóxicos destacan: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), aminoglucósidos, organoplatinados, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, ifosfamida.
- Teniendo en cuenta que la eliminación es más lenta en caso de disfunción renal, el intervalo entre dos exploraciones radiológicas con inyección de medio de contraste deberá ser tan prolongado como resulte clínicamente aceptable, especialmente en los pacientes de riesgo. En estos pacientes es preferible respetar un intervalo de al menos

48 a 72 horas. Si se observa insuficiencia renal después de la primera exploración, se suspenderá cualquier otra exploración hasta que se restablezca la función renal inicial.

- Prevenir la acidosis láctica en el diabético tratado con biguanidas (metformina) observando el aclaramiento de creatinina. Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- Insuficiencia hepática

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.

- Asma

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

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 iodado, 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 iodado. Habrá, pues, que evaluar y vigilar la función tiroidea en estos casos.

- Enfermedades cardiovasculares graves

En caso de insuficiencia cardíaca demostrada o inicial, de cardiopatía isquémica, de hipertensión pulmonar o valvulopatía, aumenta el riesgo de edema pulmonar, isquemia miocárdica y trastornos del ritmo; los trastornos hemodinámicos graves aumentan tras la administración del medio de contraste iodado.

- 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.

- Advertencia acerca de los excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 100 ml, lo que equivale a decir que está prácticamente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Medicamentos :

+ Antidiabéticos del grupo de las biguanidas (metformina):

1. El tratamiento con biguanidas puede proseguir con normalidad en los pacientes que presentan una función renal normal.
2. En caso de insuficiencia renal moderada (filtración glomerular calculada [FGC] de 30-59 ml/min/1,73 m²):
 - a. los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intravenosa y tengan una FGC igual o superior a 45 ml/min/1,73 m² pueden seguir tomando la biguanida con normalidad;
 - b. los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intraarterial y aquellos que reciban un medio de contraste y tengan una FGC comprendida entre 30 y 44 ml/min/1,73 m² deben suspender la biguanida 48 h antes del medio de contraste, y no reanudar su toma hasta 48 horas después de recibir el medio de contraste, si la función renal no se ha deteriorado.

3. En los pacientes que presentan una FGC inferior a 30 ml/min/1,73 m² (insuficiencia renal crónica de grado 4 o 5) o una enfermedad intercurrente que curse con insuficiencia hepática o hipoxia las biguanidas están contraindicadas y, antes de administrar cualquier medio de contraste yodado, es obligado valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.
4. Cuando se trate de una exploración de urgencia, se suspenderá la biguanida desde el momento de la administración del medio de contraste. Después de la exploración hay que vigilar los posibles signos de acidosis láctica en el paciente. Se reanudará la administración de la biguanida 48 h después de administrar el medio de contraste siempre que la creatinina sérica o la FGC no hayan variado desde los niveles previos al estudio de imagen.

+ Radiofármacos :

En los pacientes de riesgo existe la posibilidad de que se produzca una crisis de hipertiroidismo o inducción de hipotiroidismo.

Los medios de contraste yodados 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 yodado.

- + 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.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes que están recibiendo betabloqueantes, particularmente si padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con agonistas beta adrenérgicos.

Se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste yodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ Diuréticos:

En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la hidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda. En virtud de sus propiedades hiperosmolares, Telebrix 30 Meglumina puede ejercer un efecto diurético añadido.

+ Interleucina 2 :

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): erupción cutánea, crisis vasomotora, eritema, fiebre o síntomas gripales y más raramente hipotensión, oliguria o insuficiencia renal.

+ Agentes potencialmente nefrotóxicos

+ Agentes fibrinolíticos :

Se ha demostrado que los medios de contraste alteran los efectos de los agentes fibrinolíticos in vitro, de manera dependiente de la concentración. Debido a esta inhibición enzimática variable según el agente fibrinolítico, no se deben administrar simultáneamente los medios de contraste iodados.

- Otras formas de interacción :

Las concentraciones elevadas de medio de contraste iodado 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

- Embarazo

Teniendo en cuenta que la exposición a las radiaciones debe evitarse de manera general durante el embarazo, independientemente de que se emplee o no un medio de contraste, habrá que sopesar cuidadosamente el beneficio de una exploración radiológica.

- Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

En ausencia de efecto teratógeno 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 teratógenos 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. Habrá que evaluar y vigilar la función tiroidea de los neonatos expuestos in utero.

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.

- Fertilidad

Los estudios toxicológicos realizados sobre la función reproductiva no han demostrado ningún efecto sobre la capacidad reproductiva, la fertilidad o el desarrollo fetal o postnatal.

- 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 acontecimientos adversos en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste yodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas :

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Atendiendo a las propiedades farmacológicas de Telebrix 30 Meglumina es poco probable que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas :

Desde su comercialización, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia después de la administración de Telebrix (en todas las formas farmacéuticas) son hipersensibilidad (especialmente reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y shock anafiláctico), urticaria, exantema (especialmente eritema y exantema maculopapular) y reacciones en el punto de inyección (tales como edema, dolor e inflamación).

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la administración o en la hora que sigue al comienzo de la administración), pero a veces retardadas (de una hora a varias horas después de la administración), y se manifiestan en forma de reacciones cutáneas adversas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, habitualmente con reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden representar los primeros signos de un shock excepcionalmente mortal. En la tabla siguiente se reflejan las reacciones adversas por clases de sistemas y órganos con una frecuencia no conocida (ya que no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles).

Resumen de las reacciones adversas relacionadas con Telebrix 30 Meglumina o con cualquier otra forma farmacéutica de Telebrix después de su administración por vía intravascular o por instilación.

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: crisis tirotóxica*, hipertiroidismo*, trastornos tiroideos*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado confusional, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: coma, síncope, convulsiones, paresia/parálisis, parestesias, temblor, vértigo, cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida: paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, trastornos del ritmo, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: hipotensión, tromboflebitis, colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: parada respiratoria, edema laríngeo, laringoespasma, edema pulmonar, disnea, broncoespasmo, sensación de obstrucción laríngea, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: diarrea, náuseas, vómitos, dolores abdominales
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Inmediatas: angioedema, urticaria, prurito, eritema Retardadas: exantema maculopapular
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: edema, edema facial, sensación de calor, malestar general, extravasación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, inflamación

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 294 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
	en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección ¹
Exploraciones clínicas	Frecuencia no conocida: elevación de la creatininemia

¹ en caso de extravasación

Con otros medios de contraste iodados o con Telebrix administrado por otra vía distinta se han comunicado las reacciones adversas siguientes.

Por lo tanto, es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Telebrix.

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Edema cerebral, amnesia, trastornos del habla, somnolencia, disgeusia
Trastornos oculares	Trastornos de la visión, fotofobia, ceguera transitoria
Trastornos del oído y del laberinto	Trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración ¹ , estornudos
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ² , íleo ³ , hipertrofia parotídea, hipersecreción salival
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor pélvico ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema polimorfo, eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ⁵
Exploraciones clínicas	Electroencefalograma anormal, elevación de la amilasa sérica

¹ en pacientes con trastornos de la deglución, por vía oral

² después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

³ tras la administración gastroentérica

⁴ al practicar una histerosalpingografía

⁵ al practicar una artrografía

Población pediátrica:

El carácter previsible de las reacciones adversas asociadas a Telebrix 30 Meglumina en la población pediátrica es el mismo que en los adultos. No es posible calcular su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Sobredosis:

La sobredosis aumenta el riesgo de nefropatía y puede entrañar diarrea, deshidratación, desequilibrios electrolíticos, trastornos hemodinámicos y cardiovasculares.

En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

Propiedades farmacológicas:

- Propiedades farmacodinámicas :

Telebrix 30 Meglumina (300 mg l/ml), solución inyectable, es un medio de contraste uroangiográfico, hidrosoluble, con tropismo renal, iónico y con una osmolalidad de 1710 mOsm/kg.

- Propiedades farmacocinéticas:

Inyectado por vía vascular, el ácido ioxitalámico se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. La semivida de eliminación es de 1,1 h, el volumen de distribución es de 194 ml/kg y el aclaramiento total medio es de 120 ml/min. Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por Telebrix 30 Meglumina está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado.

En caso de insuficiencia renal, se produce una eliminación renal heterotrópica por vía biliar, por la saliva, el sudor o las heces. La sustancia es dializable.

Datos preclínicos sobre seguridad :

Sólo se han observado efectos en los animales con exposiciones muy superiores a la exposición máxima en el ser humano, por lo que carecen de importancia clínica.

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

- **Modificación en la dosificación**

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 296 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Nueva vía de administración
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión TX30M_18-01-2013-FR_v_ES

Nueva Dosificación :

La dosis debe adaptarse en función de la edad, el peso, la función renal del paciente, el tipo de exploración y el volumen del órgano explorado.

Indicaciones	Dosis media mL/Kg	Volumen total (min-max) mL
Urografía intravenosa	La dosis que se utiliza habitualmente es de 1 a 2 ml/kg de peso. En los niños de menos de 20 kg, la dosis es de 2 a 3 ml/kg.	50 – 100 mL
Tomografía computarizada		
Craneal	1,4 mL/kg	20 – 150 mL
cuerpo entero	1,9 mL/kg	20 – 150 mL
Flebografía	50 – 100 mL	250 mL
Uretrocistografía retrógrada	En función del volumen del órgano en el que se inyectará	20-100 mL
Cistografía suprapúbica	En función del volumen del órgano en el que se inyectará	100 – 100 mL

Poblaciones especiales:

- Población geriátrica:

Se debe administrar con precaución, a la dosis eficaz mínima y a pacientes bien hidratados.

- Población pediátrica:

Como siempre que se usan medios de contraste hiperosmolares, éste producto debe administrarse con prudencia a los recién nacidos, lactantes y niños. La dosis administrada se reducirá al mínimo.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 297 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal habrá que reducir la dosis y establecer una hidratación suficiente.

Nueva vía de Administración: Intra - arterial, intravenosa o en instilación.

Nuevas Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste indicado en adultos y niños, en administración intraarterial, intravenosa y en instilación para practicar:

- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Flebografía
- Uretrocistografía retrógrada
- Cistografía suprapúbica.

Modificación en Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ácido ioxitalámico o a alguno de los excipientes
- Antecedente de reacción cutánea mayor inmediata o retardada tras la inyección de Telebrix® 30 Meglumina (300 mg iodo/mL), solución inyectable.
- Insuficiencia cardiaca descompensada.
- Tirotoxicosis franca.
- Está contraindicada la administración intratecal o subaracnoidea (o epidural) de Telebrix® 30 Meglumina para practicar una mielografía, una ventriculografía cerebral o una cisternografía, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones neurotóxicas graves y potencialmente mortales (por ejemplo, mioclonos o epilepsia).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

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, sólo 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.

Advertencias especiales:

- Hipersensibilidad

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 al medio de contraste (anafilaxia), de tipo IgE dependiente**
- **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.

- **Extravasación :**

La extravasación es una complicación no excepcional (0,04% a 0,9%) de las inyecciones intravenosas de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de osmolalidad elevada, son de carácter leve; sin embargo, los medios de contraste yodados pueden producir lesiones graves como una ulceración de la piel, 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 un inyector a presión o de un volumen elevado). Es importante identificar estos factores para optimizar en consecuencia el lugar y la técnica de inyección y vigilar el proceso antes, durante y después de la inyección de Telebrix® 30 Meglumina.

Precauciones de uso:

- **Intolerancia a los medios de contraste yodados**

Antes de la exploración:

Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

En los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad se ha propuesto administrar como premedicación corticosteroides y antihistamínicos H1. 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; disposición inmediata de los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

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:

- **Insuficiencia renal**

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 infarto de miocardio reciente, con bomba de balón intraaórtica, con hematócrito reducido, con hiperuricemia, con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año, ancianos con aterosclerosis y pacientes con morbilidad múltiple.**
- **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. Entre los medicamentos nefrotóxicos destacan: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), aminoglucósidos, organoplatinados, metotrexato en dosis**

altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, ifosfamida.

- Teniendo en cuenta que la eliminación es más lenta en caso de disfunción renal, el intervalo entre dos exploraciones radiológicas con inyección de medio de contraste deberá ser tan prolongado como resulte clínicamente aceptable, especialmente en los pacientes de riesgo. En estos pacientes es preferible respetar un intervalo de al menos 48 a 72 horas. Si se observa insuficiencia renal después de la primera exploración, se suspenderá cualquier otra exploración hasta que se restablezca la función renal inicial.

- Prevenir la acidosis láctica en el diabético tratado con biguanidas (metformina) observando el aclaramiento de creatinina. Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

- **Insuficiencia hepática**

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.

- **Asma**

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

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 iodado, 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 iodado. Habrá, pues, que evaluar y vigilar la función tiroidea en estos casos.

- **Enfermedades cardiovasculares graves**

En caso de insuficiencia cardíaca demostrada o inicial, de cardiopatía isquémica, de hipertensión pulmonar o valvulopatía, aumenta el riesgo de edema pulmonar, isquemia miocárdica y trastornos del ritmo; los trastornos hemodinámicos graves aumentan tras la administración del medio de contraste yodado.

- **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.

- **Advertencia acerca de los excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 100 ml, lo que equivale a decir que está prácticamente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Medicamentos :**

+ **Antidiabéticos del grupo de las biguanidas (metformina):**

1. El tratamiento con biguanidas puede proseguir con normalidad en los pacientes que presentan una función renal normal.
2. En caso de insuficiencia renal moderada (filtración glomerular calculada [FGC] de 30-59 mL/min/1,73 m²):
 - c. los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intravenosa y tengan una FGC igual o superior a 45 mL/min/1,73 m² pueden seguir tomando la biguanida con normalidad;
 - d. los pacientes que reciban un medio de contraste por vía intraarterial y aquellos que reciban un medio de contraste y tengan una FGC comprendida entre 30 y 44 mL/min/1,73 m² deben suspender la biguanida 48 h antes del medio de contraste, y no reanudar su toma hasta 48 horas después de recibir el medio de contraste, si la función renal no se ha deteriorado.
5. En los pacientes que presentan una FGC inferior a 30 mL/min/1,73 m² (insuficiencia renal crónica de grado 4 o 5) o una enfermedad intercurrente que curse con insuficiencia hepática o hipoxia las biguanidas están contraindicadas y, antes de administrar cualquier medio de contraste iodado, es obligado valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo.
6. Cuando se trate de una exploración de urgencia, se suspenderá la biguanida desde el momento de la administración del medio de contraste. Después de la exploración hay que vigilar los posibles signos de acidosis láctica en el paciente. Se reanudará la administración de la biguanida 48 h después de administrar el medio de contraste siempre que la creatinina sérica o la FGC no hayan variado desde los niveles previos al estudio de imagen.

+ **Radiofármacos :**

En los pacientes de riesgo existe la posibilidad de que se produzca una crisis de hipertiroidismo o inducción de hipotiroidismo.

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.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más graves en los pacientes que están recibiendo betabloqueantes, particularmente si padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con agonistas beta adrenérgicos.

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 hidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

En virtud de sus propiedades hiperosmolares, Telebrix® 30 Meglumina puede ejercer un efecto diurético añadido.

- + **Interleucina 2 :**

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): erupción cutánea, crisis vasomotora, eritema, fiebre o síntomas gripales y más raramente hipotensión, oliguria o insuficiencia renal.

- + **Agentes potencialmente nefrotóxicos**

- + **Agentes fibrinolíticos :**

Se ha demostrado que los medios de contraste alteran los efectos de los agentes fibrinolíticos in vitro, de manera dependiente de la concentración. Debido a esta inhibición enzimática variable según el agente fibrinolítico, no se deben administrar simultáneamente los medios de contraste iodados.

- **Otras formas de interacción :**

Las concentraciones elevadas de medio de contraste iodado 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

- Embarazo

Teniendo en cuenta que la exposición a las radiaciones debe evitarse de manera general durante el embarazo, independientemente de que se emplee o no un medio de contraste, habrá que sopesar cuidadosamente el beneficio de una exploración radiológica.

- Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico.

En ausencia de efecto teratogénico 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 teratogénicos 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. Habrá que evaluar y vigilar la función tiroidea de los neonatos expuestos in utero.

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.

- Fertilidad

Los estudios toxicológicos realizados sobre la función reproductiva no han demostrado ningún efecto sobre la capacidad reproductiva, la fertilidad o el desarrollo fetal o postnatal.

- 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 acontecimientos adversos en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste yodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas :

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Atendiendo a las propiedades farmacológicas de Telebrix® 30 Meglumina es poco probable que tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas :

Desde su comercialización, las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia después de la administración de Telebrix® (en todas las formas farmacéuticas) son hipersensibilidad (especialmente reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y shock anafiláctico), urticaria, exantema (especialmente eritema y exantema maculopapular) y reacciones en el punto de inyección (tales como edema, dolor e inflamación).

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la administración o en la hora que sigue al comienzo de la administración), pero a veces retardadas (de una hora a varias horas después de la administración), y se manifiestan en forma de reacciones cutáneas adversas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, habitualmente con reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden representar los primeros signos de un shock excepcionalmente mortal.

En la tabla siguiente se reflejan las reacciones adversas por clases de sistemas y órganos con una frecuencia no conocida (ya que no se puede calcular sobre la base de los datos disponibles).

Resumen de las reacciones adversas relacionadas con Telebrix® 30 Meglumina o con cualquier otra forma farmacéutica de Telebrix después de su administración por vía intravascular o por instilación.

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: crisis tirotóxica*, hipertiroidismo*, trastornos tiroideos*
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: estado confusional, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida: coma, síncope, convulsiones, paresia/parálisis, parestesias,

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 307 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: Reacción adversa
	temblor, vértigo, cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida: paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, trastornos del ritmo, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida: hipotensión, tromboflebitis, colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: paro respiratorio, edema laríngeo, laringoespasma, edema pulmonar, disnea, broncoespasmo, sensación de obstrucción laríngea, tos.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida: diarrea, náuseas, vómitos, dolores abdominales
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida: Inmediatas: angioedema, urticaria, prurito, eritema Retardadas: exantema maculopapular
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida: edema, edema facial, sensación de calor, malestar general, extravasación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección, edema en el lugar de inyección, necrosis en el lugar de inyección ¹
Exploraciones clínicas	Frecuencia no conocida: elevación de la Creatinemia

¹ en caso de extravasación

Con otros medios de contraste iodados o con Telebrix[®] administrado por otra vía distinta se han comunicado las reacciones adversas siguientes. Por lo tanto, es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Telebrix[®].

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	Edema cerebral, amnesia, trastornos del habla, somnolencia, disgeusia.
Trastornos oculares	Trastornos de la visión, fotofobia, ceguera transitoria.
Trastornos del oído y	Trastornos de la audición.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 308 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
del laberinto	
Trastornos cardíacos	Bradicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración ¹ , estornudos.
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis ² , íleo ³ , hipertrofia parotídea, hipersecreción salival
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor pélvico ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema polimorfo, eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ⁵
Exploraciones clínicas	Electroencefalograma anormal, elevación de la amilasa sérica.

¹ en pacientes con trastornos de la deglución, por vía oral

² después de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

³ tras la administración gastroentérica

⁴ al practicar una histerosalpingografía

⁵ al practicar una artrografía

Población pediátrica:

El carácter previsible de las reacciones adversas asociadas al producto en la población pediátrica es el mismo que en los adultos. No es posible calcular su frecuencia a partir de los datos disponibles.

Sobredosis:

La sobredosis aumenta el riesgo de nefropatía y puede entrañar diarrea, deshidratación, desequilibrios electrolíticos, trastornos hemodinámicos y cardiovasculares.

En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

Propiedades farmacológicas:

- **Propiedades farmacodinámicas :**

Telebrix[®] 30 Meglumina (300 mg l/mL), solución inyectable, es un medio de contraste uroangiográfico, hidrosoluble, con tropismo renal, iónico y con una osmolalidad de 1710 mOsm/kg.

- **Propiedades farmacocinéticas:**

Inyectado por vía vascular, el ácido ioxitalámico se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. La semivida de eliminación es de 1,1 h, el volumen de distribución es de 194 mL/kg y el aclaramiento total medio es de 120 mL/min. Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por Telebrix[®] 30 Meglumina está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado.

En caso de insuficiencia renal, se produce una eliminación renal heterotrópica por vía biliar, por la saliva, el sudor o las heces. La sustancia es dializable.

Datos preclínicos sobre seguridad :

Sólo se han observado efectos en los animales con exposiciones muy superiores a la exposición máxima en el ser humano, por lo que carecen de importancia clínica.

**3.1.9.2. ELIQUIS[®] 2.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ELIQUIS[®] 5 mg**

Expediente : 20040898 / 20056956

Radicado : 2014047322

Fecha : 24/04/2014

Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixaban 2.5 mg

Cada tableta recubierta contiene apixaban 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

Precauciones y Advertencias: Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Uso en anestesia o punción intradural o epidural.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto basado en CCDS de 20 de Septiembre de 2013
- IPP basada en CCDS de 20 de Septiembre de 2013

Nueva Dosificación:

Eliquis 2.5 mg:

- Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2.5 mg tomados vía oral dos veces al día, La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.
- Para el tratamiento de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar, Dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.
- En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.

Eliquis 5 mg:

- Para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, la dosis recomendada es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.
- Para el tratamiento de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar, Dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.
- En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día

después de al menos 6 meses de tratamiento para Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.

Nuevas Indicaciones:

Eliquis 2.5 mg:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Eliquis 5 mg:

Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Inserto basado en CCDS de 20 de Septiembre de 2013**
- **IPP basada en CCDS de 20 de Septiembre de 2013**

Nueva Dosificación:

Eliquis[®] 2.5 mg:

- **Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2.5 mg tomados vía oral dos veces al día, La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.**
- **Para el tratamiento de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar, Dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.**
- **En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral**

dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.

Eliquis® 5 mg:

- Para la prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica, la dosis recomendada es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.
- Para el tratamiento de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar, Dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.
- En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.

Nuevas Indicaciones:

Eliquis® 2.5 mg:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

Eliquis® 5 mg:

Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

3.1.11.1. BORTEZOMIB 3.5mg

Expediente : 20054878
Radicado : 2014048015
Fecha : 2014/04/25
Interesado : Venus remedies limited

Composición: Cada vial de polvo liofilizado estéril contiene bortezomib 3,5 mg

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 313 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que 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.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al bortezomib, al boro o al manitol. Úsese con precaución cuando se administre concomitantemente con medicaciones asociadas a neuropatía periférica o hipotensión, en pacientes con historia de alergias o asma, en pacientes que presenten alteraciones hidroelectrolíticas o del balance ácido-base, en pacientes con disminución en el flujo hepático, hipotensión y deshidratación, mielosupresión o historia de neuropatía periférica o falla renal.

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 el cambio en la vía de administración de: intravenosa a: intravenosa y subcutánea, adicionalmente se solicita conceptuar sobre el inserto e información para prescribir versión 1/22 de abril de 2014 allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para revisar la documentación completa.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. METOTREXATO TABLETAS 2,5 mg

Expediente : 20062852
Radicado : 2014038059
Fecha : 02/04/2014
Interesado : Ropsohn Therapeutics Ltda.
Fabricante : Naprod Life Sciences Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene metotrexato 2,5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 314 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático / renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la presencia del excipiente laurilsulfato sódico dentro de la formulación propuesta puede modificar notablemente su comportamiento farmacocinético. Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos *in vivo* para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala solicita se aclare en los resultados del ensayo de disolución la razón por la cual en las tablas de los folios 17 y 18 de la documentación presentada aparecen valores de concentración que decrecen a través del tiempo y establecer la razón por la cual en las dos tablas mencionadas aparecen valores idénticos en el tiempo correspondiente a los 30 minutos aun cuando los datos corresponden a lotes diferentes, provenientes de fabricantes independientes.

3.2.2. METHOVEN®

Expediente : 20072744
Radicado : 2014036612
Fecha : 31/03/2014
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Celon Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene metotrexato 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 315 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones:

Enfermedades neoplásicas

Las tabletas de metotrexato se indican en el tratamiento de coriocarcinoma gestacional, corioadenoma destruens y mole hidatidiforme. El metotrexato se usa solo o en combinación con otros agentes contra el cáncer en el tratamiento de cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, micosis fungoide avanzada, de células T cutáneo linfoma y cáncer de pulmón, de células escamosas y en particular tipos de células pequeñas. El metotrexato también se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de etapa avanzada de linfomas no Hodgkin.

Psoriasis

En la psoriasis el metotrexato está indicado en el control sintomático de psoriasis severa, recalcitrante, incapacitante que no es adecuadamente sensible a otras formas de terapia, pero sólo cuando el diagnóstico se ha establecido, como por biopsia y / o después de la consulta dermatológica.

Artritis reumatoide

Las tabletas de metotrexato se indican en el manejo de los adultos seleccionados con artritis reumatoide severa, activa (criterios ARC), o niños con artritis poliarticular juvenil reumatoide activa, que han tenido una respuesta terapéutica insuficiente a, o son intolerantes a, un tratamiento adecuado de la terapia de primera línea incluyendo dosis completa de agentes no esteroides anti-inflamatorios (AINE).

Contraindicaciones: El metotrexato puede causar la muerte o efectos fetales teratogénicos cuando se administra a una mujer embarazada. El metotrexato está contraindicado en mujeres embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide y debe ser utilizado en el tratamiento de enfermedades neoplásicas sólo cuando el beneficio potencial supera el riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil no deben iniciar el tratamiento con metotrexato hasta que se descarte el embarazo, deben ser totalmente informadas sobre el grave riesgo para el feto en caso de quedar embarazada durante el tratamiento. El embarazo debe ser evitado si cualquiera de las partes está recibiendo metotrexato; durante y por un mínimo de tres meses después de la terapia para los pacientes de sexo masculino, y durante y por lo menos un ciclo ovulatorio después de la terapia para los pacientes femeninos. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide con alcoholismo, enfermedad hepática alcohólica u otra enfermedad crónica del hígado no deben recibir metotrexato. Los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tienen discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, no deben recibir metotrexato. Los pacientes con una hipersensibilidad conocida a metotrexato no deben

recibir la droga.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe complementar la información de la validación de la metodología analítica, en el sentido de especificar el tamaño de lote utilizado en el ensayo, resultados de la prueba de potencia (assay) y de las pruebas de exactitud y precisión interensayo.

**3.2.3. CICLOSPORINA 25 mg CÁPSULA BLANDA
CICLOSPORINA 50 mg CÁPSULA BLANDA
CICLOSPORINA 100 mg CÁPSULA BLANDA**

Expediente : 20075210
Radicado : 2014037738
Fecha : 02/04/2014
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.
Fabricante : Panacea Biotec Ltd.

Composición: Cada Cápsula de gelatina blanda contiene ciclosporina 25 mg, ciclosporina 50 mg, ciclosporina 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones: Inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, trasplante combinado de corazón-pulmón, pulmón, páncreas), trasplante de medula ósea; uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoidea activa grave, psoriasis, dermatitis atópica grave.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Ciclosporina o alguno de los excipientes.
Embarazo y lactancia.

Precauciones: Debe utilizarse por médicos experimentados en terapia inmunosupresora, después de haber consultado la información del producto. Monitorear la función renal y hepática, la tensión arterial y los niveles sanguíneos en pacientes

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 317 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

trasplantados. Evitar inmunosupresión excesiva. No utilice fármacos que contengan potasio o diuréticos ahorradores de potasio, evite ingesta de alimentos ricos en potasio.

Advertencias: Es recomendado monitorear los niveles de potasio sérico. Se requiere cautela en pacientes con hiperuricemia, evite el uso de vacunas vivas atenuadas, durante el embarazo y cuando se utilice el concentrado para infusión I.V. se debe evitar la lactancia en las madres.

Sólo deben recetar Ciclosporina 25, 50 o 100 mg médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la presión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia 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 de allegar la validación de la metodología analítica empleada en el estudio presentado.

**3.2.4. PROLIMIT® 500mg
 PROLIMIT® 1000mg**

Expediente : 20076275
Radicado : 2014048489
Fecha : 25/04/2014
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A
Fabricante : Village Sikandarpur Bhainswal/ INDIA

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg levetiracetam y 1000 mg levetiracetam

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 318 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Las tabletas de levetiracetam en monoterapia están indicadas en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años de edad con diagnóstico de epilepsia de reciente creación.

Levetiracetam está indicado como terapia adyuvante:

En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños de 1 mes de edad con epilepsia.

En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.

En el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas en adultos y adolescentes de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.

Levetiracetam comprimidos es una alternativa de los pacientes (adultos y niños de 4 años de edad) cuando la administración oral no es viable temporalmente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Ajustar las dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños y adolescentes menores de 16 años. Embarazo y lactancia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de la información para prescribir para el profesional versión enero 2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del sistema de absorción.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión enero 2014, para los productos de la referencia.

3.2.5. GLUCOPHAGE® XR 500 TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19941292

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 319 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 2014044472/2014056656
Fecha : 15/04/2014
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck Santé

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de metformina 500 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes. Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 ml/minuto). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, 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. Cirugía mayor electiva. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

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 estudios farmacocinéticos por ajustes menores del proceso de fabricación.
- Información de posología incluida en la información para prescribir e inserto aprobado mediante Acta No. 24 de 2012, numeral 3.3.4 y Acta No. 46 de 2013, numeral 3.13.37.

Posología solicitada:

- La dosis inicial usual del Glucophage® XR 500 mg es una tableta administrada una vez al día.
- La máxima dosis diaria recomendada es de 4 tabletas.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 320 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Se recomienda aumentar la dosificación haciendo incrementos de 500 mg, cada 10 a 15 días, hasta alcanzar una dosis única diaria de 2000 mg. Si no se logra el control glucémico con una dosis única diaria de 2000 mg de metformina clorhidrato, los pacientes deben ser cambiados a la metformina clorhidrato de liberación inmediata, hasta alcanzar una dosis diaria máxima de 3000 mg.
- En pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En pacientes tratados con metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a la metformina clorhidrato de liberación prolongada.

Si se propone cambiar de otro agente antidiabético oral se debe discontinuar el otro agente e iniciar con Glucophage® XR 500 mg a la dosis indicada anteriormente.

-Ratifique la inclusión del producto en la Norma Farmacológica 8.2.3.0.N10., ya que en Acta No. 08 de 2004, numeral 2.4.7 y Acta No. 23 de 2004, numeral 2.4.6 se aprobó el producto, sin embargo no se expresó la norma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos allegados por cambios en el proceso de fabricación. Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, así:

Nueva Dosificación:

- La dosis inicial usual del Glucophage® XR 500 mg es una tableta administrada una vez al día.
- La máxima dosis diaria recomendada es de 4 tabletas.
- Se recomienda aumentar la dosificación haciendo incrementos de 500 mg, cada 10 a 15 días, hasta alcanzar una dosis única diaria de 2000 mg. Si no se logra el control glucémico con una dosis única diaria de 2000 mg de metformina clorhidrato, los pacientes deben ser cambiados a la metformina clorhidrato de liberación inmediata, hasta alcanzar una dosis diaria máxima de 3000 mg.

- En pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En pacientes tratados con metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a la metformina clorhidrato de liberación prolongada.

Si se propone cambiar de otro agente antidiabético oral se debe discontinuar el otro agente e iniciar con Glucophage® XR 500 mg a la dosis indicada anteriormente.

Por último, la Sala ratifica que el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 8.2.3.0.N10

3.2.6. MULTIDOL® GEL

Expediente : 20064688
Radicado : 2014045828
Fecha : 21/04/2014
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.
Fabricante : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen ibuprofeno 5 g

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Analgésico indicado en dolor muscular, dolor articular, golpes esguinces y torceduras

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes a quienes el ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), les causen reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda. No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas.

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

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

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 322 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

aprobar los estudios farmacocinéticos presentados para el producto de la referencia como evidencia del sistema de entrega.

3.2.7. COPLAVIX[®] 75 mg /100 mg

Expediente : 20022950
Radicado : 2014036842
Fecha : 31/03/2014
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie

Composición: Cada tableta recubierta contiene clopidogrel hidrogeno sulfato forma II 97.875 mg equivalente a clopidogrel base 75 mg, ácido acetilsalicílico granulado con almidón 111,111 mg equivalente a ácido acetilsalicílico 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Antiagregante plaquetario para el manejo de la enfermedad coronaria cuando el paciente requiere el uso de ambos a estas concentraciones.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o algunos de los excipientes, insuficiencia hepática grave, hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Así mismo y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en: Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) y en pacientes con síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales, insuficiencia renal grave. Tercer trimestre de embarazo

Advertencias: El clopidogrel presenta interacción con los inhibidores de la bomba de protones, el uso concomitante de estos medicamentos reduce la efectividad del clopidogrel

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la reformulación, la anterior solicitud se respalda con el estudio de bioequivalencia. Adicionalmente el interesado solicita aprobación de inserto con la modificación a versión CCDSV7 de 10.02.2014 y CCDSV8 de 14.03.2014 Revisión Marzo 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el

interesado debe allegar la validación de la metodología analítica empleada y especificar el tamaño de lote utilizado en el ensayo.

3.2.8. ILET B

Expediente : 20076172
Radicado : 2014047537
Fecha : 24/04/2014
Interesado : BCN Medical SA
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg y glimepirida 2 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Prolongada

Indicaciones: Como terapia adyuvante de la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya están siendo tratados con una combinación de glimepirida y metformina o que no están controlados en forma adecuada ya sea con glimepirida sola o con metformina sola.

Contraindicaciones:

Para Glimepirida:

- En pacientes con hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas, otras sulfonamidas, o cualquier otro excipiente de la formulación.
- En mujeres embarazadas.
- En mujeres durante el periodo de lactancia.
- Ninguna experiencia ha sido obtenida con relación al uso de la glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática y en pacientes en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática, el cambio a insulina está indicado, en particular para alcanzar el control metabólico óptimo.

Para metformina:

- Hipersensibilidad a la metformina o cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.

- Insuficiencia renal o disfunción renal (por ejemplo, niveles de creatinina sérica $>135 \mu\text{mol/L}$ en hombres y $>110 \mu\text{mol/L}$ en mujeres).
 - Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal tales como:
 - Deshidratación.
 - Infección severa.
 - Shock.
 - Administración intravascular de agentes de contraste yodados.
 - Condiciones agudas o crónicas que pueden causar hipoxia de tejidos tales como:
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria.
 - Infarto de miocardio reciente.
 - Shock.
 - Insuficiencia hepática.
 - Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
 - Lactancia.
- Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debe ser usada cuando existen los siguientes problemas médicos
- Cetoacidosis diabética con o sin coma (esta condición debe ser tratada con insulina).
 - Cualquier condición que necesite un control de glucosa sanguínea cercana como: Quemadura severa, deshidratación, coma diabético, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
 - Condiciones asociadas con hipoxemia, como: Insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio agudo, enfermedad hepática: severa, aguda o crónica; acidosis láctica: activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.
 - Exámenes médicos o diagnósticos usando medio de contraste yodado intravascular como: Angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía, o cualquier otra condición que tenga el potencial de alterar la función renal, como deshidratación, shock o infección severa. En caso de ser necesario el uso de medios de contraste, la metformina debe ser suspendida 48 horas antes de la administración del medio de contraste o de la cirugía electiva bajo anestesia general, y no debe ser reinstituída sino hasta 48 horas posteriores al procedimiento con previa verificación de función renal normal.
 - Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando existen los siguientes problemas médicos: Insuficiencia adrenal condición de debilidad física, deterioro de la función

hepática, malnutrición, insuficiencia de la pituitaria, deterioro de la función renal, fiebre alta, infección, cirugías, trauma, diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, otras condiciones que causan retardo en la absorción de comida tales como: Vómitos, hipersensibilidad a la glimepirida

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica empleada y especificar el tamaño de lote utilizado en el ensayo.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. QUEKLINE® 100 mg QUEKLINE® 200 mg QUEKLINE® 25 mg

Expediente : 20038449 / 20038448 / 20038447
Radicado : 2014031451
Fecha : 19/03/2014
Interesado : GlaxoSmithKline de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene quetiapina 25 mg.
Cada tableta recubierta contiene quetiapina 100 mg.
Cada tableta recubierta contiene quetiapina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: I. Esquizofrenia II. Trastorno Bipolar incluyendo: Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar. Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (episodio maníaco, maníaco mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere revisión oftalmológica periódica durante el tratamiento.

Precauciones: Pacientes con diabetes mellitus, o con factores de riesgo para diabetes mellitus y con síntomas de hiperglicemia deben ser sometidos a monitoreos regular de los niveles de glucosa al inicio y durante el tratamiento. Se puede presentar hipotensión ortostática, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. Precauciones en ancianos mayores de 65 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión NCDS 05 del 01 de Octubre de 2012
- Información para prescribir versión NCDS 05 del 01 de Octubre de 2012

Nuevas indicaciones:

- Esquizofrenia,
- Trastorno bipolar incluyendo:
 - a) Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar
 - b) Episodios depresivos graves en trastorno bipolar

Prevenir la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyo episodio maniaco, mixto o depresivo haya respondido al tratamiento con quetiapina.

Nuevas Contraindicaciones:

Quetiapina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de proteasas de HIV, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 327 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: Quetiapina solo debe utilizarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica los riesgos. No se han demostrado aún la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta ahora, no existe evidencia que indique un daño en las pruebas en animales, pero no se han examinado los posibles efectos sobre el ojo del feto. Después de los embarazos en los que se ingirió quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, tienen riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Han existido reportes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lactancia: Debe aconsejarse a las mujeres que están lactando que eviten la lactancia mientras estén tomando quetiapina. Han existido reportes publicados de excreción de quetiapina en la leche materna de humanos, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina con respecto al diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis que está siendo administrada.

- Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad):

No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que apoyen el uso en este grupo de edad.

Los estudios clínicos con quetiapina han mostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con una frecuencia más alta en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, aumento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), y se identificó uno que no se había observado previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado las implicaciones de la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración más allá de 26 semanas. Se desconocen las implicaciones a largo plazo con respecto al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y manía bipolar.

- Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con mayor riesgo de pensamientos suicidas, auto lesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Debido a que la mejoría podría no presentarse durante las primeras semanas de tratamiento o más, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. Se sabe, en base a la experiencia clínica general, que el riesgo de suicido puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el potencial riesgo de eventos relacionados con suicidio después de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que está siendo tratada.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden asociarse también con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos graves. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios depresivos graves.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un monitoreo adecuado durante el tratamiento. Un meta análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente durante las fases

tempranas del tratamiento, y después de realizar cambios a la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes con episodios depresivos graves en trastorno bipolar, se observó mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

- Síntomas extrapiramidales:

En estudios clínicos controlados con placebo realizados en pacientes adultos tratados con quetiapina, ésta se asoció con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos graves en trastorno bipolar

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetiva no placentera o estresante, y la necesidad de moverse, comúnmente acompañada por incapacidad de sentarse o estar de pie sin moverse. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

- Disquinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse disminuir o suspender la dosis de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de suspender el tratamiento.

- Somnolencia:

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve administrando quetiapina sin interrupción. En estudios clínicos realizados para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio generalmente fue en los primeros 3 días de tratamiento, y en su mayoría fue de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa, pueden requerir un contacto más

frecuente por un mínimo de 2 semanas desde el inicio de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren, y debe considerarse suspender el tratamiento.

- Mareo:

El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope el cual, al igual que la somnolencia, usualmente inicia durante el periodo inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en ancianos. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre esto hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

- Enfermedad cardiovascular:

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones que predispongan a hipotensión.

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis, por lo que debe considerarse disminuir la dosis o utilizar un aumento más gradual si esto ocurre. Puede considerarse un régimen de aumento más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

- Prolongación del QT:

En estudios clínicos y con el uso según el calendario de dosificación recomendado, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. En la experiencia post comercialización, se reportó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de prolongación del QT. También debe tenerse precaución al prescribir quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome QT congénito largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia y/o hipomagnesemia.

- Crisis convulsivas:

En estudios clínico controlados, no se observó diferencia en la incidencia de crisis convulsivas en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. No existen datos sobre la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con historia de un trastorno convulsivo.

Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con historia de crisis convulsivas.

- Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de creatina fosfoquinasa. En tales casos, debe suspenderse quetiapina e iniciar el tratamiento médico apropiado.

- Neutropenia severa:

Se ha reportado con poca frecuencia neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en los estudios clínicos realizados con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido en el lapso de un par de meses después de iniciar el tratamiento con quetiapina. No se observó una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización, después de suspender el tratamiento con quetiapina, se resuelve la leucopenia y/o la neutropenia. Los posibles factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo bajo preexistente de leucocitos (WBC) e historia de neutropenia inducida por fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser vigilados en cuanto a signos y síntomas de infección, y debe darse seguimiento a los conteos de neutrófilos (hasta que estén por arriba de $1.5 \times 10^9/L$).

- Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas:

El uso concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, solo debe iniciarse quetiapina si el médico considera que los beneficios de quetiapina sobrepasan el riesgo de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio realizado al inductor sea gradual, y si es necesario, que se reemplace con un no inductor (ej., valproato de sodio).

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

- Ganancia de peso:

Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y esto debe monitorearse y manejarse según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos.

- Hiperglucemia:

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se aconseja un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, deben ser monitoreados regularmente vigilando si empeora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado de forma regular.

- Lípidos:

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, así como disminuciones del colesterol HDL, en estudios clínicos con quetiapina. Los cambios en los lípidos deben manejarse según esté indicado clínicamente.

- Riesgo metabólico:

Debido a los cambios observados en los estudios clínicos en cuanto al peso, la glucosa en sangre y los lípidos, los pacientes (incluyendo aquellos con valores normales en la basal), pueden experimentar empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.

- Retiro:

Se han descrito síntomas de abstinencia agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad, después de la suspensión abrupta de quetiapina. La incidencia de estas reacciones disminuye de forma significativa 1 semana después de suspender el fármaco. Se aconseja un retiro gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas.

- Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos
Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 333 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

adversos cerebrovasculares en los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo que ocasiona este aumento del riesgo. No puede excluirse un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta análisis de antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tienen mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo de quetiapina en la misma población de pacientes (n= 710; edad media: 83 años; rango: 56-99 años), la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que fueron consistentes con lo esperado para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la ocurrencia de muerte en pacientes ancianos con demencia.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el escenario del trastorno bipolar.

- Efectos hepáticos

Si se desarrolla ictericia, quetiapina debe suspenderse.

- Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina vs. Placebo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.

- Tromboembolia venosa (TEV)

Se han reportado casos de tromboembolia venosa (TEV) con los fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos comúnmente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomar todas las medidas preventivas.

- Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización. En los últimos reportes post comercialización, al tiempo que no todos los casos fueron confusos por los factores de riesgo, muchos pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos en vesícula biliar, y consumo de alcohol.

- Combinación con valproato semisódico o litio

Los datos de quetiapina combinada con valproato semisódico o litio en episodios maniacos agudos de moderados a severos son limitados; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

- Aumento de las transaminasas séricas

Se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde normal a $> 3x$ ULN en cualquier momento) de los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma GT en algunos pacientes que recibieron quetiapina (ver Sección de Reacciones Adversas). Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.

- Disnea y palpitaciones

Ocurrieron reportes de disnea y palpitaciones en el escenario de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca / respiratoria subyacente.

- Lactosa:

Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa galactosa, no deben tomar este medicamento.

- Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:

Debe advertirse a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria, hasta que se conozca la susceptibilidad individual. Debido a sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede afectar las actividades que requieren alerta mental.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión NCDS 05 del 01 de Octubre de 2012**
- **Información para prescribir versión NCDS 05 del 01 de Octubre de 2012**

Nuevas indicaciones:

- **Esquizofrenia,**
- **Trastorno bipolar incluyendo:**
 - a) **Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar**
 - c) **Episodios depresivos graves en trastorno bipolar**

Prevenir la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyo episodio maniaco, mixto o depresivo haya respondido al tratamiento con quetiapina.

Nuevas Contraindicaciones:

Quetiapina está contraindicada en:

- **Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.**
- **Administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de proteasas de HIV, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Embarazo y Lactancia:**

Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: Quetiapina solo debe utilizarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica los riesgos. No se han demostrado aún la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta ahora, no existe evidencia que indique un daño en las pruebas en animales, pero no se han examinado los posibles efectos sobre el ojo del feto. Después de los embarazos en los que se ingirió quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, tienen riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 336 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

severidad y duración después del parto. Han existido reportes de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lactancia: Debe aconsejarse a las mujeres que están lactando que eviten la lactancia mientras estén tomando quetiapina. Han existido reportes publicados de excreción de quetiapina en la leche materna de humanos, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina con respecto al diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis que está siendo administrada.

- Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad):

No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que apoyen el uso en este grupo de edad.

Los estudios clínicos con quetiapina han mostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con una frecuencia más alta en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, aumento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), y se identificó uno que no se había observado previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado las implicaciones de la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración más allá de 26 semanas. Se desconocen las implicaciones a largo plazo con respecto al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y manía bipolar.

- Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con mayor riesgo de pensamientos suicidas, auto lesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Debido a que la mejoría podría no presentarse durante las primeras semanas de tratamiento o más, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. Se sabe, en base a la experiencia clínica general, que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el potencial riesgo de eventos relacionados con suicidio después de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que está siendo tratada.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden asociarse también con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos graves. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios depresivos graves.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un monitoreo adecuado durante el tratamiento. Un meta análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente durante las fases tempranas del tratamiento, y después de realizar cambios a la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes con episodios depresivos graves en trastorno bipolar, se observó mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años de

edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

- **Síntomas extrapiramidales:**

En estudios clínicos controlados con placebo realizados en pacientes adultos tratados con quetiapina, ésta se asoció con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos graves en trastorno bipolar

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetiva no placentera o estresante, y la necesidad de moverse, comúnmente acompañada por incapacidad de sentarse o estar de pie sin moverse. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

- **Disquinesia tardía:**

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse disminuir o suspender la dosis de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de suspender el tratamiento.

- **Somnolencia:**

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve administrando quetiapina sin interrupción. En estudios clínicos realizados para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio generalmente fue en los primeros 3 días de tratamiento, y en su mayoría fue de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa, pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas desde el inicio de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren, y debe considerarse suspender el tratamiento.

- **Mareo:**

El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope el cual, al igual que la somnolencia, usualmente inicia durante el periodo inicial de aumento de la

dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en ancianos. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre esto hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

- **Enfermedad cardiovascular:**

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones que predispongan a hipotensión.

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis, por lo que debe considerarse disminuir la dosis o utilizar un aumento más gradual si esto ocurre. Puede considerarse un régimen de aumento más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

- **Prolongación del QT:**

En estudios clínicos y con el uso según el calendario de dosificación recomendado, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. En la experiencia post comercialización, se reportó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de prolongación del QT. También debe tenerse precaución al prescribir quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome QT congénito largo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalemia y/o hipomagnesemia.

- **Crisis convulsivas:**

En estudios clínico controlados, no se observó diferencia en la incidencia de crisis convulsivas en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. No existen datos sobre la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con historia de un trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con historia de crisis convulsivas.

- **Síndrome neuroléptico maligno:**

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento anti psicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de creatina fosfoquinasa. En tales casos, debe suspenderse quetiapina e iniciar el tratamiento médico apropiado.

- **Neutropenia severa:**

Se ha reportado con poca frecuencia neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en los estudios clínicos realizados con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido en el lapso de un par de meses después de iniciar el tratamiento con quetiapina. No se observó una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización, después de suspender el tratamiento con quetiapina, se resuelve la leucopenia y/o la neutropenia. Los posibles factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo bajo preexistente de leucocitos (WBC) e historia de neutropenia inducida por fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser vigilados en cuanto a signos y síntomas de infección, y debe darse seguimiento a los conteos de neutrófilos (hasta que estén por arriba de $1.5 \times 10^9/L$).

- **Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas:**

El uso concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, solo debe iniciarse quetiapina si el médico considera que los beneficios de quetiapina sobrepasan el riesgo de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio realizado al inductor sea gradual, y si es necesario, que se reemplace con un no inductor (ej., valproato de sodio).

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

- **Ganancia de peso:**

Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y esto debe monitorearse y manejarse según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos.

- **Hiperglucemia:**

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se aconseja un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente anti psicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, deben ser monitoreados regularmente vigilando si empeora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado de forma regular.

- **Lípidos:**

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, así como disminuciones del colesterol HDL, en estudios clínicos con quetiapina. Los cambios en los lípidos deben manejarse según esté indicado clínicamente.

- **Riesgo metabólico:**

Debido a los cambios observados en los estudios clínicos en cuanto al peso, la glucosa en sangre y los lípidos, los pacientes (incluyendo aquellos con valores normales en la basal), pueden experimentar empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.

- **Retiro:**

Se han descrito síntomas de abstinencia agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad, después de la suspensión abrupta de quetiapina. La incidencia de estas reacciones disminuye de forma significativa 1 semana después de suspender el fármaco. Se aconseja un retiro gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas.

- **Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:**

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos

antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo que ocasiona este aumento del riesgo. No puede excluirse un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta análisis de antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tienen mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo de quetiapina en la misma población de pacientes (n= 710; edad media: 83 años; rango: 56-99 años), la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que fueron consistentes con lo esperado para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la ocurrencia de muerte en pacientes ancianos con demencia.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el escenario del trastorno bipolar.

- Efectos hepáticos

Si se desarrolla ictericia, quetiapina debe suspenderse.

- Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina vs. Placebo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.

- Tromboembolia venosa (TEV)

Se han reportado casos de tromboembolia venosa (TEV) con los fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos comúnmente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomar todas las medidas preventivas.

- Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización. En los últimos reportes post comercialización, al tiempo que no

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 343 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

todos los casos fueron confusos por los factores de riesgo, muchos pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos en vesícula biliar, y consumo de alcohol.

- Combinación con valproato semisódico o litio

Los datos de quetiapina combinada con valproato semisódico o litio en episodios maniacos agudos de moderados a severos son limitados; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

- Aumento de las transaminasas séricas

Se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde normal a $> 3x$ ULN en cualquier momento) de los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma GT en algunos pacientes que recibieron quetiapina (ver Sección de Reacciones Adversas). Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.

- Disnea y palpitaciones

Ocurrieron reportes de disnea y palpitaciones en el escenario de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardiaca/ respiratoria subyacente.

- Lactosa:

Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa galactosa, no deben tomar este medicamento.

- Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:

Debe advertirse a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria, hasta que se conozca la susceptibilidad individual. Debido a sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede afectar las actividades que requieren alerta mental.

3.3.2. ESMIRTAL[®] 20

Expediente : 20053355

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 344 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Radicado : 14031274
Fecha : 01/04/2014
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de memantina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con enfermedad de alzheimer de moderada a grave.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. Estados graves de confusión y alteraciones graves de la función renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.8., en el sentido de allegar el inserto versión SC 7545 del 12/03/2014, con las indicaciones ajustadas de acuerdo a lo requerido, por otra parte se aclara que la presentación del producto es efectivamente Tableta Ranurada, que permite una adecuada dosificación del producto, conforme a que es un comprimido recubierto, cilíndrico, bombé, de color rosado, en una de sus caras presentan ranura de fragmentación con las letras MT grabadas en bajo relieve hacia un lado de la ranura, en la cara opuesta presentan el isotopo de identificación. El recubrimiento debe ser homogéneo y no debe producir deformaciones del comprimido.

En cuanto a la posología y las contraindicaciones, las mismas figuran tal cual en el inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 52 de 2013, numeral 3.3.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el inserto versión SC 7545 del 12/03/2014 para el producto de la referencia.

3.3.3. VECTIBIX® 20 mg/mL

Expediente : 20025916
Radicado : 2014048067
Fecha : 25/04/2014

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 345 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Amgen Europe B.V.

Composición: Cada mL contiene 20 mg de panitumumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con KRAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan. Se recomienda que en todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-efgr (panitumumab), deben realizarse pruebas para detectar mutaciones del gen KRAS. Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se desaconseja el tratamiento con el medicamento.

Contraindicaciones: Vectibix está contraindicado en pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad severas o que ponen en peligro la vida a la sustancia activa o a algunos de los excipientes. Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar o enfermedades oculares.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al llamado a revisión de oficio según Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.2., y solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas Indicaciones: Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-EFGR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Nuevas Contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar
- La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS

-Inserto Versión 5.0 de 26 de febrero de 2014

-Información para prescribir Versión 5.0 de 26 de febrero de 2014

-Cierre del llamado a revisión de oficio generado en el Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Dar por terminado el llamado a revisión de oficio mediante Acta No. 43 de 2013, numeral 3.6.2.**
- **Inserto Versión 5.0 de 26 de febrero de 2014**
- **Información para prescribir Versión 5.0 de 26 de febrero de 2014**

Nuevas Indicaciones:

Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-EFGR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4).

Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Nuevas Contraindicaciones:

- **Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.**
- **Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar**
- **La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS**

**3.3.4. RINGER CON LACTATO DE SODIO
INYECCIÓN DE LACTATO DE RINGER**

Expediente : 20043644/32606
Radicado : 2014037231
Fecha : 01/04/2014
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL contiene cloruro de sodio 0.6g, lactato de sodio 0.31g, cloruro de potasio 0.03g, cloruro de calcio dihidratado 0.02g.

Cada 100 mL contiene cloruro de sodio 0.6g, lactato de sodio 0.31 g, cloruro de potasio 0.03g, cloruro de calcio dihidratado 0.02g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Aporte hidroelectrolítico

Contraindicaciones: Pacientes con acidosis láctica. Administrar con precaución en pacientes con falla cardíaca congestiva, edema periférico o pulmonar, insuficiencia renal, hipertensión y toxemia gravídica. Usese bajo estricta vigilancia 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:

Nuevas Indicaciones:

- Restablecimiento del fluido extracelular y balance electrolítico, o reemplazo de la pérdida de fluido extracelular cuando concentraciones isotónicas de electrolitos sean suficientes.
- Reemplazo de volumen a corto plazo (sólo o asociado con coloide) en caso de hipovolemia o hipotensión.
- Regulación o mantenimiento del balance de acidosis metabólica y/o tratamiento de la acidosis metabólica leve a moderada (excepto acidosis láctica).

Nuevas Contraindicaciones:

Como en otras soluciones de infusión que contienen calcio, la administración concomitante de ceftriaxona y Lactato de Ringer, está contraindicada en recién nacidos (≤ 28 días de edad), aunque se utilicen líneas de infusión separadas (riesgo de precipitación mortal de la sal de calcio con ceftriaxona en el torrente sanguíneo del recién nacido).

Esta solución está contraindicada en pacientes que presenten:

- Hipersensibilidad conocida al lactato de sodio
- Hiperhidratación extracelular o hipervolemia
- Insuficiencia renal grave (con oliguria/anuria)
- Fallo cardíaco no compensado
- Hiperpotasemia
- Hipercalcemia
- Alcalosis metabólica
- Cirrosis ascítica
- Acidosis metabólica grave
- Condiciones asociadas a un incremento de los niveles de lactato (hiperlactatemia) incluyendo la acidosis láctica.
- Utilización deteriorada de los lactatos como en insuficiencia hepatocelular grave o metabolismo de lactatos deteriorado
- Terapia concomitante con digitálicos

Otras advertencias:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 349 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Administración de sangre anticoagulada/conservada con citrato:

Debido al riesgo de coagulación debida a su contenido de calcio, la Solución (Ringer con lactato) no debe ser añadida o administrarse simultáneamente a través del mismo equipo con sangre anticoagulada/conservada con citrato.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2:

El lactato es un sustrato para la gluconeogénesis. Por lo tanto los niveles de glucosa deben ser vigilados cuidadosamente en pacientes que reciben Solución (Ringer con lactato).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

- Reacciones de hipersensibilidad:

La infusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma que haga sospechar de una reacción de hipersensibilidad. Se deben instaurar las medidas terapéuticas adecuadas, tal y como esté indicado clínicamente.

- Incompatibilidades:

Ceftriaxona

En los pacientes mayores de 28 días de nacidos (incluyendo adultos), no debe administrarse ceftriaxona por vía intravenosa al mismo tiempo con las soluciones que contienen calcio, incluyendo Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer, a través de la misma vía de infusión. Si se utiliza la misma línea de infusión para la administración secuencial, debe limpiarse cuidadosamente con un líquido compatible entre las infusiones.

- Equilibrio de electrolitos:

Hipernatremia:

La solución con Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer solo debe ser administrada a los pacientes con hipernatremia después de una cuidadosa consideración de la causa subyacente y de las soluciones intravenosas alternativas. Se recomienda hacer un seguimiento del sodio en sangre y del estado del volumen durante el tratamiento.

Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe ser administrada con especial precaución a los pacientes con factores que predispongan a la hipernatremia (como la insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida o lesiones extensas de tejido) y en pacientes con enfermedad cardíaca.

Hipercloremia:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer sólo debe ser administrado a pacientes con hipercloremia después de una cuidadosa consideración de la causa subyacente y de las soluciones intravenosas alternativas. Se recomienda hacer un seguimiento del cloruro en sangre y del equilibrio ácido-base durante el tratamiento.

La solución debe administrarse con especial precaución en pacientes con condiciones que predispongan a la hipercloremia (como la insuficiencia renal y la acidosis tubular renal, la diabetes insípida, y los pacientes con derivación urinaria, o pacientes que tomen ciertos diuréticos (inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo la acetazolamida) o esteroides (andrógenos, estrógenos corticosteroides) y en pacientes con deshidratación grave.

Uso en pacientes con déficit de potasio:

Aunque la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer tiene una concentración de potasio similar a la concentración en plasma, ésta es insuficiente para producir un efecto beneficioso en caso de insuficiencia grave de potasio y por lo tanto no debe ser usada para este propósito.

Uso en pacientes con riesgo de Hiperpotasemia:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con especial precaución a pacientes con condiciones que predispongan a la hiperpotasemia (como la insuficiencia renal grave o insuficiencia adrenocortical, deshidratación aguda o destrucción masiva de tejidos o quemados) y en pacientes con enfermedad cardíaca. El nivel de potasio en sangre debe ser monitorizado cuidadosamente en los pacientes con riesgo de hiperpotasemia.

Uso en pacientes con riesgo de hipercalcemia:

El cloruro de calcio es irritante, por lo que se debe tener cuidado para prevenir la extravasación durante la inyección intravenosa y debe evitarse la inyección intramuscular. Las soluciones que contienen sales de calcio deben administrarse con precaución a pacientes con condiciones que predispongan a la hipercalcemia como pueden ser fallo renal y enfermedades granulomatosas asociadas con la síntesis elevada del calcitrol como sarcoidosis, cálculos renales cálcicos o un historial de estos cálculos.

- Equilibrio de fluidos/ función renal:

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con precaución especial en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la administración de la solución puede provocar una retención de sodio y/o potasio.

Riesgo de sobrecarga de líquido y/o solutos y alteraciones electrolíticas:

Dependiendo del volumen y la velocidad de infusión, la administración intravenosa de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer puede causar:

- Sobrecarga de líquidos y/o solutos que produce sobrehidratación y, por ejemplo, estados congestivos, incluyendo congestión pulmonar y edema.
- Trastornos electrolíticos clínicamente relevantes y desequilibrio ácido-base.

Puede ser necesario llevar a cabo una evaluación clínica y determinaciones periódicas de laboratorio para controlar los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base durante una terapia parenteral prolongada o cuando la condición del paciente o la velocidad de administración justifiquen dicha evaluación.

La infusión de un gran volumen se debe realizar con una vigilancia específica en pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar.

Uso en pacientes con hipervolemia, hiperhidratación, o condiciones que causan retención de sodio y edema

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con especial precaución en los pacientes hipervolémicos o con sobrehidratación

Debido a la presencia de cloruro de sodio, la solución se debe administrar con especial precaución en pacientes con condiciones que pueden causar retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema, como los que tienen hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario (por ejemplo, asociados a hipertensión, fallo cardíaco congestivo, estenosis de la arteria renal o nefroesclerosis) o preeclampsia.

- Equilibrio ácido-base:

Uso en pacientes con riesgo de alcalosis:

Se debe administrar la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer con especial precaución a los pacientes con riesgo de alcalosis. Debido a que el lactato se metaboliza a bicarbonato, la administración puede dar lugar a, o empeorar, la alcalosis metabólica. Se pueden producir convulsiones debidas a la alcalosis inducida por el lactato, pero es poco frecuente.

- Otras advertencias:

Administración de sangre anticoagulada/conservada con citrato:

Debido al riesgo de coagulación por su contenido de calcio, la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer no debe ser añadida o administrarse simultáneamente a través del mismo equipo con sangre anticoagulada/conservada con citrato.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2:

El lactato es un sustrato para la gluconeogénesis. Por lo tanto los niveles de glucosa deben ser vigilados cuidadosamente en pacientes que reciben solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer.

- Incompatibilidades:

La ceftriaxona no debe mezclarse con soluciones que contienen calcio, incluyendo la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer.

Como en todas las soluciones parenterales, las sustancias adicionadas pueden ser incompatibles. Antes de la adición se debe comprobar la compatibilidad de los medicamentos añadidos con la solución y con el envase Viaflex. Después de la adición la incompatibilidad con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato

de Ringer puede ser visible por un posible cambio de color y/o la aparición de un precipitado, la formación de complejos insolubles o la aparición de cristales.

Debe consultarse el inserto de los medicamentos añadidos así como cualquier otra fuente de literatura relevante.

Antes de añadir un medicamento, se debe verificar que es soluble y/o estable en agua y que el rango de pH de la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer es el apropiado (pH 5,0 a 7,0).

Cuando se añada medicación a la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer, debe emplearse la técnica aséptica. Mezcle bien la solución cuando introduzca las sustancias a adicionar. No almacene soluciones a las que se le han adicionado otras sustancias.

Como guía los siguientes medicamentos son incompatibles con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer (no es una lista exhaustiva):

Medicamentos incompatibles con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer:

- Ácido aminocapróico
- Anfotericina B
- Tartrato de metaminol
- Cefamandol
- Ceftriaxona
- Acetato de cortisona
- Dietilestilbestrol
- Etamivan
- Alcohol etílico
- Soluciones de fosfato y carbonato
- Oxitetraciclina
- Tiopental sódico
- Versenato disódico

Medicamentos con incompatibilidad parcial con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer:

- Tetraciclina: Estable durante 12 horas
- Ampicilina sódica Concentración de 2%-3%: Estable durante 4 horas
Concentración >3%: Deberá administrarse en el espacio de 1 hora
- Minociclina: Estable durante 12 horas

- Doxiciclina: Estable durante 6 horas

No utilizar medicamentos que se conozca o que se determine que son incompatibles.

- Inserto versión Diciembre 2013

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión Diciembre 2013**

Nuevas Indicaciones:

- **Restablecimiento del fluido extracelular y balance electrolítico, o reemplazo de la pérdida de fluido extracelular cuando concentraciones isotónicas de electrolitos sean suficientes.**
- **Reemplazo de volumen a corto plazo (sólo o asociado con coloide) en caso de hipovolemia o hipotensión.**
- **Regulación o mantenimiento del balance de acidosis metabólica y/o tratamiento de la acidosis metabólica leve a moderada (excepto acidosis láctica).**

Nuevas Contraindicaciones:

Como en otras soluciones de infusión que contienen calcio, la administración concomitante de ceftriaxona y Lactato de Ringer, está contraindicada en recién nacidos (≤ 28 días de edad), aunque se utilicen líneas de infusión separadas (riesgo de precipitación mortal de la sal de calcio con ceftriaxona en el torrente sanguíneo del recién nacido).

Esta solución está contraindicada en pacientes que presenten:

- **Hipersensibilidad conocida al lactato de sodio**
- **Hiperhidratación extracelular o hipervolemia**
- **Insuficiencia renal grave (con oliguria/anuria)**
- **Fallo cardíaco no compensado**
- **Hiperpotasemia**
- **Hipercalcemia**

- **Alcalosis metabólica**
- **Cirrosis ascítica**
- **Acidosis metabólica grave**
- **Condiciones asociadas a un incremento de los niveles de lactato (hiperlactatemia) incluyendo la acidosis láctica.**
- **Utilización deteriorada de los lactatos como en insuficiencia hepatocelular grave o metabolismo de lactatos deteriorado**
- **Terapia concomitante con digitálicos**

Otras advertencias:

Administración de sangre anticoagulada/conservada con citrato:

Debido al riesgo de coagulación debida a su contenido de calcio, la Solución (Ringer con lactato) no debe ser añadida o administrarse simultáneamente a través del mismo equipo con sangre anticoagulada/conservada con citrato.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2:

El lactato es un sustrato para la gluconeogénesis. Por lo tanto los niveles de glucosa deben ser vigilados cuidadosamente en pacientes que reciben Solución (Ringer con lactato).

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de uso:

- **Reacciones de hipersensibilidad:**

La infusión debe detenerse inmediatamente si aparece cualquier signo o síntoma que haga sospechar de una reacción de hipersensibilidad. Se deben instaurar las medidas terapéuticas adecuadas, tal y como esté indicado clínicamente.

- **Incompatibilidades:**

Ceftriaxona

En los pacientes mayores de 28 días de nacidos (incluyendo adultos), no debe administrarse ceftriaxona por vía intravenosa al mismo tiempo con las soluciones que contienen calcio, incluyendo Ringer con Lactato de Sodio/inyección de Lactato de Ringer, a través de la misma vía de infusión. Si se utiliza la misma línea de infusión para la administración secuencial, debe limpiarse cuidadosamente con un líquido compatible entre las infusiones.

- **Equilibrio de electrolitos:**

Hipernatremia:

La solución con Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer solo debe ser administrada a los pacientes con hipernatremia después de una cuidadosa consideración de la causa subyacente y de las soluciones intravenosas alternativas. Se recomienda hacer un seguimiento del sodio en sangre y del estado del volumen durante el tratamiento.

Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe ser administrada con especial precaución a los pacientes con factores que predispongan a la hipernatremia (como la insuficiencia suprarrenal, diabetes insípida o lesiones extensas de tejido) y en pacientes con enfermedad cardíaca.

Hipercloremia:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer sólo debe ser administrado a pacientes con hipercloremia después de una cuidadosa consideración de la causa subyacente y de las soluciones intravenosas alternativas. Se recomienda hacer un seguimiento del cloruro en sangre y del equilibrio ácido-base durante el tratamiento.

La solución debe administrarse con especial precaución en pacientes con condiciones que predispongan a la hipercloremia (como la insuficiencia renal y la acidosis tubular renal, la diabetes insípida, y los pacientes con derivación urinaria, o pacientes que tomen ciertos diuréticos (inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo la acetazolamida) o esteroides (andrógenos, estrógenos corticosteroides) y en pacientes con deshidratación grave.

Uso en pacientes con déficit de potasio:

Aunque la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer tiene una concentración de potasio similar a la concentración en plasma, ésta es insuficiente para producir un efecto beneficioso en caso de insuficiencia grave de potasio y por lo tanto no debe ser usada para este propósito.

Uso en pacientes con riesgo de Hiperpotasemia:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con especial precaución a pacientes con condiciones que predispongan a la hiperpotasemia (como la insuficiencia renal grave o insuficiencia adrenocortical, deshidratación aguda o destrucción masiva de tejidos o quemados) y en pacientes con enfermedad cardíaca. El nivel de potasio en sangre debe ser monitorizado cuidadosamente en los pacientes con riesgo de hiperpotasemia.

Uso en pacientes con riesgo de hipercalcemia:

El cloruro de calcio es irritante, por lo que se debe tener cuidado para prevenir la extravasación durante la inyección intravenosa y debe evitarse la inyección intramuscular. Las soluciones que contienen sales de calcio deben administrarse con precaución a pacientes con condiciones que predispongan a la hipercalcemia como pueden ser fallo renal y enfermedades granulomatosas asociadas con la síntesis elevada del calcitrol como sarcoidosis, cálculos renales cálcicos o un historial de estos cálculos.

- Equilibrio de fluidos/ función renal:

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con precaución especial en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, la administración de la solución puede provocar una retención de sodio y/o potasio.

Riesgo de sobrecarga de líquido y/o solutos y alteraciones electrolíticas:

Dependiendo del volumen y la velocidad de infusión, la administración intravenosa de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer puede causar:

- Sobrecarga de líquidos y/o solutos que produce sobrehidratación y, por ejemplo, estados congestivos, incluyendo congestión pulmonar y edema.
- Trastornos electrolíticos clínicamente relevantes y desequilibrio ácido-base.

Puede ser necesario llevar a cabo una evaluación clínica y determinaciones periódicas de laboratorio para controlar los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base durante una terapia

parenteral prolongada o cuando la condición del paciente o la velocidad de administración justifiquen dicha evaluación.

La infusión de un gran volumen se debe realizar con una vigilancia específica en pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar.

Uso en pacientes con hipervolemia, hiperhidratación, o condiciones que causan retención de sodio y edema

La solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer debe administrarse con especial precaución en los pacientes hipervolémicos o con sobrehidratación

Debido a la presencia de cloruro de sodio, la solución se debe administrar con especial precaución en pacientes con condiciones que pueden causar retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema, como los que tienen hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario (por ejemplo, asociados a hipertensión, fallo cardíaco congestivo, estenosis de la arteria renal o nefroesclerosis) o preeclampsia.

- Equilibrio ácido-base:

Uso en pacientes con riesgo de alcalosis:

Se debe administrar la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer con especial precaución a los pacientes con riesgo de alcalosis. Debido a que el lactato se metaboliza a bicarbonato, la administración puede dar lugar a, o empeorar, la alcalosis metabólica. Se pueden producir convulsiones debidas a la alcalosis inducida por el lactato, pero es poco frecuente.

- Otras advertencias:

Administración de sangre anticoagulada/conservada con citrato:

Debido al riesgo de coagulación por su contenido de calcio, la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer no debe ser añadida o administrarse simultáneamente a través del mismo equipo con sangre anticoagulada/conservada con citrato.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2:

El lactato es un sustrato para la gluconeogénesis. Por lo tanto los niveles de glucosa deben ser vigilados cuidadosamente en pacientes que reciben solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer.

- **Incompatibilidades:**

La ceftriaxona no debe mezclarse con soluciones que contienen calcio, incluyendo la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer.

Como en todas las soluciones parenterales, las sustancias adicionadas pueden ser incompatibles. Antes de la adición se debe comprobar la compatibilidad de los medicamentos añadidos con la solución y con el envase Vialflex®. Después de la adición la incompatibilidad con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer puede ser visible por un posible cambio de color y/o la aparición de un precipitado, la formación de complejos insolubles o la aparición de cristales.

Debe consultarse el inserto de los medicamentos añadidos así como cualquier otra fuente de literatura relevante.

Antes de añadir un medicamento, se debe verificar que es soluble y/o estable en agua y que el rango de pH de la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer es el apropiado (pH 5,0 a 7,0).

Cuando se añada medicación a la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer, debe emplearse la técnica aséptica. Mezcle bien la solución cuando introduzca las sustancias a adicionar. No almacene soluciones a las que se le han adicionado otras sustancias.

Como guía los siguientes medicamentos son incompatibles con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer (no es una lista exhaustiva):

Medicamentos incompatibles con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer:

- **Ácido aminocapróico**
- **Anfotericina B**
- **Tartrato de metaraminol**
- **Cefamandol**
- **Ceftriaxona**

- **Acetato de cortisona**
- **Dietilestilbestrol**
- **Etamivan**
- **Alcohol etílico**
- **Soluciones de fosfato y carbonato**
- **Oxitetraciclina**
- **Tiopental sódico**
- **Versenato disódico**

Medicamentos con incompatibilidad parcial con la solución de Ringer con Lactato de Sodio/Inyección de Lactato de Ringer:

- **Tetraciclina: Estable durante 12 horas**
- **Ampicilina sódica Concentración de 2%-3%: Estable durante 4 horas**
Concentración >3%: Deberá administrarse en el espacio de 1 hora
- **Minociclina: Estable durante 12 horas**
- **Doxiciclina: Estable durante 6 horas**

No utilizar medicamentos que se conozca o que se determine que son incompatibles.

**3.3.5. ZYRTEC® JARABE
ZYRTEC® SOLUCIÓN ORAL GOTAS
ZYRTEC® 10 mg TABLETAS**

Expediente : 19913172/50806/38734
Radicado : 2014044783
Fecha : 15/04/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución oral contienen cetirizina diclorhidrato 100 mg,
Cada mL contiene cetirizina diclorhidrato 10 mg
Cada tableta contiene cetirizina diclorhidrato 10 mg,

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 361 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Zyrtec jarabe:

En adultos, lactantes y niños de 1 año en adelante:

- La cetirizina está indicada para el alivio de síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- La cetirizina está indicada para el alivio de los síntomas de la urticaria.

Zyrtec solución oral gotas: Antihistaminico. Indicado desde los seis años

Zyrtec 10 mg tabletas: Antihistamínico

Contraindicaciones:

Zyrtec jarabe:

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula, a la hidroxizina o a los derivados de la piperazina.

Pacientes con insuficiencia renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar las tabletas recubiertas con película de cetirizina.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben tomar la solución oral de 1 mg/ml de cetirizina

Advertencias y precauciones: a dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones con el alcohol clínicamente significativas (para un nivel de alcohol en la sangre de 0.5 g/l). No obstante, se recomienda tener precaución si se toma alcohol concomitantemente.

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes en riesgo de convulsiones.

El metilparahidroxibenzoato y el propilparahidroxibenzoato incluidos en las presentaciones de 10 mg/ml en gotas orales y en la de 1 mg/ml en solución oral pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

La utilización de la formulación en tabletas recubiertas con película no se recomienda en niños menores de 6 años de edad puesto que esta formulación no permite adaptación apropiada a la dosis. Se recomienda usar una formulación pediátrica de cetirizina.

No se recomienda la solución oral en niños menores de 2 años de edad debido a la cantidad de algunos excipientes en la formulación.

Embarazo y lactancia

Embarazo: con muy poca frecuencia se encuentran disponibles datos clínicos sobre la exposición de mujeres embarazadas a la cetirizina. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo del embrión / feto, el desarrollo del parto o el desarrollo postnatal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia: la cetirizina se excreta en la leche materna a concentraciones que se encuentra entre 0.25 y 0.90 de los niveles medidos en el plasma, dependiendo del momento de muestreo después de la administración. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe la cetirizina a mujeres lactantes.

Zyrtec solución oral gotas: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, a la hidroxizina o a los derivados de la piperazina, en pacientes con insuficiencia renal severa con depuración de creatinina menor a 10 ml/min y en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa.

Precauciones y advertencias: Tener precaución cuando se prescriba cetirizina en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Zyrtec 10 mg tabletas: Embarazo, lactancia, insuficiencia renal.

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

Nuevas Indicaciones:

Zyrtec esta indicado para el alivio de:

- Los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Síntomas de urticaria.

Nuevas Contraindicaciones:

Cetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 363 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

a 10 ml/min.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Alcohol

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante.

- Aumento del riesgo de retención urinaria

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

- Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

- Niños

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que en algunos mercados, el comprimido recubierto puede no estar indicado en niños menores de 12 años.

- Pruebas cutáneas para alergia

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

- Alimentos

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

- Excipientes

Lactosa: (Clorhidrato de cetirizina, 10 mg, comprimidos recubiertos y Diclorhidrato de cetirizina, 10 mg, comprimidos recubiertos)

Estos productos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Sorbitol: (Diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral)

Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.

Parabenos: (Diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral y Diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución)

Estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.

Para cetirizina se tiene muy poca información clínica sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia: Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.

La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en pl

Nueva Dosis y Administración:

Con respecto a la posología y grupo etario se retira el grupo etario de 1 a 2 años, con el fin de ir en línea con la armonización requerida por la EMA y el cambio solicitado para las indicaciones, citado anteriormente, Adicionalmente, aunque los estudios en esta población no evidenciaron ningún asunto de seguridad o toxicidad (incluyendo pacientes pediátricos con falla renal), la data clínica es aun limitada y síntomas de infecciones virales y de las vías respiratorias altas comunes en esta población pueden ser malinterpretadas como una reacción alérgica al medicamento..

De igual forma, la posología para el grupo etario entre 6 y 12 años de edad ha sido limitada a 5mg dos veces al día

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

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Dosis y Administración**
- **Inserto NCDS V02 del 12 de julio de 2013**
- **Información para prescribir NCDS V02 del 12 de julio de 2013**

Nuevas Indicaciones:

Alivio de:

- Los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.**
- Síntomas de urticaria.**

Nuevas Contraindicaciones:

Cetirizina está contraindicada en:

- **Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina**
- **Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 mL/min.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Alcohol**

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante.

- **Aumento del riesgo de retención urinaria**

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

- **Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones**

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

- **Niños**

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que ésta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que en algunos mercados, el comprimido recubierto puede no estar indicado en niños menores de 12 años.

- **Pruebas cutáneas para alergia**

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

- **Alimentos**

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

- Excipientes

Lactosa: (Clorhidrato de cetirizina, 10 mg, comprimidos recubiertos y Diclorhidrato de cetirizina, 10 mg, comprimidos recubiertos)

Estos productos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Sorbitol: (Diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral)

Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.

Parabenos: (Diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/mL, solución oral y Diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución)

Estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.

Para cetirizina se tiene muy poca información clínica sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia: Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.

La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

Nuevas Dosis y Administración:

Los comprimidos deben ser ingeridos con un vaso de líquido.

Las gotas deben ser diluidas en líquido, mientras que la solución puede ser ingerida como tal.

Vía de Administración:

- Para uso oral.

Adultos:

10 mg (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o la mitad del comprimido) puede ser propuesta, sí proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

Niños:

Niños de 2 a 6 años de edad: 2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad: 10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Ancianos:

La información no sugiere que la dosis deba ser reducida en adultos mayores, siempre y cuando la función renal sea normal.

Insuficiencia Renal:

Los intervalos de dosis deben ser individualizados, de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere un cálculo de la depuración de creatinina (CL_{cr}) del paciente en ml/min. La CL_{cr} (ml/min) puede calcularse con base en la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$CL_{cr} =$

Ajuste de la dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal:

Grupo	Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	10 mg una vez al día
Leve	50 – 79	10 mg una vez al día
Moderado	30 – 49	5 mg una vez al día
Severo	< 30	5 mg una vez cada 2 días
Insuf. renal terminal - Pacientes con diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos que sufren de insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en base individual, tomando en cuenta la depuración renal del paciente, su edad y su peso corporal.

Insuficiencia Hepática:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes que solamente presentan insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal: Se recomienda ajustar la dosis

3.3.6. AVASTIN[®] CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg / 4mL AVASTIN[®] CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL

Expediente : 19956000 /19956001
Radicado : 2013007258 / 13013041/2013007266 / 13013040 / 14039447
Fecha : 2014/04/25
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg/4 mL de bevacizumab.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 371 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Cada vial contiene 400 mg/16 mL de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
- Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
- Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metastasis no tratadas en el sistema nervioso central .hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2013, numerales 3.3.3 y 3.3.4., con el fin de contiuar con la aprobación de la ampliación de las indicaciones, información para preescribir e inserto actualizada a Mayo de 2013.

Ampliación de indicaciones (Indicación adicional a las ya aprobadas):

Cáncer epitelial de ovario: Avastin en combinación con carboplatino y gemcitabina está indicado para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario recidivante y sensible al platino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia, por cuanto la evidencia sigue siendo insuficiente para demostrar la real utilidad del producto en el tratamiento del Cáncer epitelial de ovario, considerando el balance riesgo/beneficio.

3.3.7. NIRPCLIN-TZ®

Expediente : 20067456
Radicado : 2013109765
Fecha : 2014/04/23
Interesado : Proclin Pharma S.A

Composición: Cada vial contiene Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4,0 g + tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,5 g

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de infecciones sistémicas o localizadas causadas por bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias susceptibles a piperacilina / tazobactam o a sólo piperacilina descritas a continuación: Infecciones del tracto respiratorio bajo en adultos, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y de tejidos blandos, septicemia bacterial, infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis de postparto y enfermedad pélvica inflamatoria, neutropenia febril en combinación con aminoglicósidos, infecciones del hueso y articulaciones, infecciones polimicrobianas (por microorganismos aerobios y anaerobios, gram positivos y gram negativos).

Niños: Neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infecciones intra-abdominales en niños con edad igual o mayor a 2 años. Infecciones de piel y tejidos blandos, celulitis con y sin complicación, abscesos cutáneos, infecciones de pie diabético/isquemia causada por microorganismos resistentes a piperacilina y staphylococcus aureus productor de beta lactamasa.

Contraindicaciones: Pacientes con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de betalactamasa. Puede ocasionar colitis pseudomembranosa.

Advertencias: Reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales (anafilácticas y anafilactoides, incluyendo shock anafiláctico) han sido reportadas en pacientes que reciben terapia con penicilinas, incluyendo la asociación piperacilina/tazobactam. Estas reacciones ocurren con mayor frecuencia en personas con historia de hipersensibilidad a múltiples alérgenos.

Ha habido reportes de pacientes con una historia de hipersensibilidad a penicilinas, quienes han experimentado reacciones severas cuando son tratados con algún tipo de

cefalosporina. Si ocurre una reacción alérgica durante la terapia con piperacilina/tazobactam, se debe discontinuar su uso. Reacciones serias de hipersensibilidad pueden requerir de manejo con adrenalina y de otras medidas de emergencia.

Antes de iniciar la terapia con piperacilina / tazobactam, se requiere una investigación cuidadosa en lo que refiere a reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos.

Se deben tener muy presente los casos severos como diarrea persistente y colitis pseudomembranosa amenazante para la vida, con la posibilidad de que sean inducidas por antibióticos. El comienzo de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento antibiótico. En tales casos, la piperacilina / tazobactam debe discontinuarse inmediatamente e iniciarse una terapia adecuada.

Precauciones: pueden presentarse leucopenia y neutropenia, especialmente durante en terapias prolongadas. De ser así, deben realizarse controles sanguíneos periódicos. En terapias prolongadas, se aconsejan controles médicos periódicos con determinación de la función de órganos, incluyendo función renal y hepática.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto mediante Acta acerca de la información sobre indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, posología y grupo etéreo, interacciones, etc., a partir de la documentación allegada por el interesado (folios 684 – 686) para el producto nuevo de la referencia, teniendo en cuenta que no se cuenta con evaluación farmacológica aprobada, actualmente cursa con solicitud para registro sanitario nuevo y se requiere de la información farmacológica actualizada para el mismo. Así mismo, se pide a la Sala actualizar y unificar mediante Acta, la información farmacológica en general para este tipo de productos que contienen como activos piperacilina 4,0 g + tazobactam 0,5 g y que son administrados por vía IV.

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

Indicaciones: Para el tratamiento de infecciones sistémicas o localizadas causadas por bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias susceptibles a piperacilina / tazobactam o a sólo piperacilina descritas a continuación: **Infecciones del tracto respiratorio bajo en adultos, infecciones del**

tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y de tejidos blandos, septicemia bacterial, infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis de postparto y enfermedad pélvica inflamatoria, neutropenia febril en combinación con aminoglicósidos, infecciones del hueso y articulaciones, infecciones polimicrobianas (por microorganismos aerobios y anaerobios, gram positivos y gram negativos).

Niños: Neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infecciones intra-abdominales en niños con edad igual o mayor a 2 años. Infecciones de piel y tejidos blandos, celulitis con y sin complicación, abscesos cutáneos, infecciones de pie diabético/isquemia causada por microorganismos resistentes a piperacilina y staphylococcus aureus productor de beta lactamasa.

Contraindicaciones: Pacientes con historia de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de betalactamasa. Puede ocasionar colitis pseudomembranosa.

Advertencias: Reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales (anafilácticas y anafilactoides, incluyendo shock anafiláctico) han sido reportadas en pacientes que reciben terapia con penicilinas, incluyendo la asociación piperacilina/tazobactam. Estas reacciones ocurren con mayor frecuencia en personas con historia de hipersensibilidad a múltiples alérgenos.

Ha habido reportes de pacientes con una historia de hipersensibilidad a penicilinas, quienes han experimentado reacciones severas cuando son tratados con algún tipo de cefalosporina. Si ocurre una reacción alérgica durante la terapia con piperacilina/tazobactam, se debe discontinuar su uso. Reacciones serias de hipersensibilidad pueden requerir de manejo con adrenalina y de otras medidas de emergencia.

Antes de iniciar la terapia con piperacilina / tazobactam, se requiere una investigación cuidadosa en lo que refiere a reacciones de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos.

Se deben tener muy presente los casos severos como diarrea persistente y colitis pseudomembranosa amenazante para la vida, con la posibilidad de que sean inducidas por antibióticos. El comienzo de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento

antibiótico. En tales casos, la piperacilina / tazobactam debe discontinuarse inmediatamente e iniciarse una terapia adecuada.

Precauciones: pueden presentarse leucopenia y neutropenia, especialmente durante en terapias prolongadas. De ser así, deben realizarse controles sanguíneos periódicos. En terapias prolongadas, se aconsejan controles médicos periódicos con determinación de la función de órganos, incluyendo función renal y hepática.

3.3.8. NIMESTANO®

Expediente : 20061434
Radicado : 2013107238
Fecha : 2013/09/20
Interesado : Nissi S.A.S.

Composición: Cada tableta cubierta contiene exemestano 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones:

- Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.
- Tratamiento hormonal de tercera línea de cancer de seno avanzado en mujeres con postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean inhibidores esteroides de la aromatasa o progestina.
- Tratamiento coadyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.
- Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después del tratamiento con tamoxifeno.
- Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado

endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por Citocromo P450.

Precauciones: No debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. Exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. Por lo tanto, siempre que se considere clínicamente apropiado, se deberán medir previamente los niveles de lh, fsh y estradiol.

Advertencias: No debe administrarse concomitantemente con productos que contengan estrógenos ya que estos impedirán su acción farmacológica. Dado que el exemestano es un potente agente reductor de los niveles de estrógenos, se prevé que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y se debe iniciar un tratamiento para la osteoporosis cuando sea necesario.

Dosificación y grupo etáreo: Pacientes adultas y tercera edad: la dosis recomendada de exemestano en cáncer de mama temprano y avanzado es un comprimido de 25 mg, ingerido una vez por día, preferiblemente después de una comida. En las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano que han sido tratadas con tamoxifeno durante 2 – 3 años, el tratamiento con exemestano debe continuar en ausencia de recurrencia o cáncer de mama colateral hasta completar 5 años de terapia endocrina adyuvante. Para pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debería continuar hasta que aparezcan evidencias de progresión del tumor. No está recomendado su uso en niños.

Interacciones: Si usted está tomando tamoxifeno y warfarina y cambia a exemestano, puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina. Fármacos inductores de CYP 3A4: Precaución. Pueden disminuir la exposición para exemestano. Fármacos inhibidores de CYP3A4: Poco probable la aparición de interacciones farmacocinéticas significativas.

Efectos Adversos: Efectos adversos Serios:

Pérdida ósea, Exemestano puede reducir la densidad ósea con el tiempo. Esto puede aumentar el riesgo de fracturas óseas.

Dolor en el pecho, insuficiencia cardíaca o Accidente Cerebrovascular mientras se toma Exemestano.

Efectos adversos comunes:

Sofocos, sensación de cansancio, dolor articular, dolor de cabeza, insomnio, incremento de la sudoración, depresión, ansiedad, malestar estomacal, dificultad en la

respiración. El médico tratante puede verificar función renal hepática durante el tratamiento.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos emitir concepto acerca de la información farmacológica allegada por el interesado sobre indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, dosificación y grupo etéreo, interacciones y efectos adversos (folios 538 – 540) y sobre el inserto (folios 642 – 646) para el producto nuevo de la referencia, el cual cursa actualmente con solicitud para registro sanitario nuevo y a la fecha cuenta con estudios farmacocinéticos autorizados por la Sala mediante Acta No. 36 de 2013, numeral 3.2.12 y aprobados por resolución No. 2013036445 de 05 de diciembre de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.2.12., en el sentido de recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia:

Indicaciones:

- Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.
- Tratamiento hormonal de tercera línea de cancer de seno avanzado en mujeres con postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean inhibidores esteroides de la aromatasa o progestina.
- Tratamiento coadyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.
- Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después del tratamiento con tamoxifeno.
- Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por Citocromo P450.

Precauciones: No debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. Exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. Por lo tanto, siempre que se considere clínicamente apropiado, se deberán medir previamente los niveles de lh, fsh y estradiol.

Advertencias: No debe administrarse concomitantemente con productos que contengan estrógenos ya que estos impedirán su acción farmacológica. Dado que el exemestano es un potente agente reductor de los niveles de estrógenos, se prevé que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y se debe iniciar un tratamiento para la osteoporosis cuando sea necesario.

Dosificación y grupo etáreo:

Pacientes adultas y tercera edad: la dosis recomendada de exesmetano en cáncer de mama temprano y avanzado es un comprimido de 25 mg, ingerido una vez por día, preferiblemente después de una comida. En las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano que han sido tratadas con tamoxifeno durante 2 – 3 años, el tratamiento con exemestano debe continuar en ausencia de recurrencia o cáncer de mama colateral hasta completar 5 años de terapia endocrina adyuvante. Para pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debería continuar hasta que aparezcan evidencias de progresión del tumor.

Niños: No está recomendado su uso en niños.

Interacciones: Si usted está tomando tamoxifeno y warfarina y cambia a exemestano, puede ser necesario ajustar la dosis de warfarina. Fármacos inductores de CYP 3A4: Precaución. Pueden disminuir la exposición para exemestano. Fármacos inhibidores de CYP3A4: Poco probable la aparición de interacciones farmacocinéticas significativas.

Efectos Adversos:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 379 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Efectos adversos Serios:

Pérdida ósea, Exemestano puede reducir la densidad ósea con el tiempo. Esto puede aumentar el riesgo de fracturas óseas.

Dolor en el pecho, insuficiencia cardiaca o Accidente Cerebrovascular mientras se toma Exemestano.

Efectos adversos comunes:

Sofocos, sensación de cansancio, dolor articular, dolor de cabeza, insomnio, incremento de la sudoración, depresión, ansiedad, malestar estomacal, dificultad en la respiración. El médico tratante puede verificar función renal hepática durante el tratamiento.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

3.3.9. ISODINE®

Expediente : 20024063

Radicado : 2013133958

Fecha : 2013/11/18

Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición: Cada tableta contiene ambroxol clorhidrato 20,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta bucal.

Indicaciones: Coadyuvante en el alivio del dolor y las molestias de la garganta.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes con intolerancia a la fructosa, por el contenido de sorbitol.

Teniendo en cuenta el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en Acta No. 02 de 2014, numeral 3.3.11., el grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos remite la solicitud del interesado a la Comisión Revisora para que conceptúe sobre la modificación de indicaciones, solicitada mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Nuevas indicaciones: Coadyuvante en el alivio del dolor y las molestias de la garganta gracias a sus efectos locales como antiinflamatorio y anestésico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dió respuesta a su solicitud mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.47.

3.3.10. CITARABINA 100 mg

Expediente : 19944143
Radicado : 2012138297
Fecha : 2012/11/22
Interesado : Laboratorios Filaxis S.A.

Composición: Cada frasco contiene citarabina 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Mantenimiento y remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los mejores resultados a menudo se obtienen con terapia de combinación.

Contraindicaciones: Embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la médula ósea seguida a radioterapia o terapia con otras drogas antineoplásicas. Durante la terapia de inducción deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizar con frecuencia exámenes de médula ósea después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica

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 información presentada por el interesado como respuesta al auto No. 2013002774 generado por requerimiento emitido mediante Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.11.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de

indicaciones y vías de administración, para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones

Tratamiento de la leucemia meníngea. Mantenimiento y remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los mejores resultados a menudo se obtienen con terapia de combinación

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e Intratecal

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. 09 011 COFX-06/13, para el producto de la referencia.

3.3.11. CITARABINA 500 mg

Expediente : 19944149
Radicado : 2012138294
Fecha : 2012/11/22
Interesado : Laboratorios Filaxis s.a.

Composición: Cada frasco ampolla contiene citarabina 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Mantenimiento y remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los mejores resultados a menudo se obtienen con terapia de combinación.

Contraindicaciones: Embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la médula ósea seguida a radioterapia o terapia con otros fármacos antineoplásicos. Durante la terapia de inducción deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizar con frecuencia exámenes de médula ósea después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica.

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 información presentada frente al requerimiento solicitado en Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.12, allegado por el interesado como respuesta al auto No. 2013002773, mediante escrito radicado bajo el número de la referencia,

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.3.12., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones y vías de administración, para el producto de la referencia, quedando así:

Nuevas Indicaciones

Tratamiento de la leucemia meníngea. Mantenimiento y remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los mejores resultados a menudo se obtienen con terapia de combinación

Vías de administración: Intravenosa, subcutánea e Intratecal

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. 09 011 COFX-06/13, para el producto de la referencia.

3.3.12. ERBITUX® 5mg/mL

Expediente : 19953428
Radicado : 2014039519
Fecha : 04/04/2014
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de cetuximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 383 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y con gen KRAS del tipo salvaje o nativo. En combinación con quimioterapia, como agente único en pacientes que han fracasado a la terapia basada en oxaliplatino e irinotecan y que son intolerantes al irinotecan. Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada,
- En combinación hasta con 6 ciclos de quimioterapia basada en platinos, seguida por cetuximab como terapia de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad, en pacientes con enfermedad metastásica y/o recurrente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, Embarazo y lactancia. Síntomas parecidos a los del asma, por ejemplo gran dificultad para respirar, ronquera y dificultad para hablar. Erupción cutánea de ronchas. Puede presentar efectos adversos relacionados con la perfusión. No ha sido estudiado en pacientes con función renal anormal, ni con trastornos de sangre ni en niños.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones
- Aprobación de Inserto versión 06-11-2013 (MDS V 13.0) (G4)
- Comunicación a los Profesionales de la Salud

Nuevas Indicaciones:

Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Erbix® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Nuevas Contraindicaciones:

Erbix® está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación de Erbitux con productos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

- Embarazo y lactancia:

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG₁ atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas. Se recomienda administrar Erbitux® durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Erbitux® y hasta dos meses después de la última dosis, porque no se sabe si Erbitux® se excreta en la leche de pecho.

○ No hay datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad en el hombre y la mujer no han sido evaluados con estudios formales en animales.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

- Reacciones relacionadas con la perfusión:

Si los pacientes presentan reacciones relacionadas con la perfusión leves o moderadas, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión menor en todas las infusiones subsiguientes.

Se han comunicado reacciones severas relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con Erbitux®. Los síntomas habitualmente se presentaron durante la primera perfusión y hasta 1 hora después de la finalización de la perfusión, pero puede aparecer varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Si hubiera reacciones severas vinculadas a la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento con Erbitux® de manera inmediata y permanente y puede ser necesario instaurar un tratamiento de emergencia.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

- Trastornos respiratorios:

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux® y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

- Reacciones cutáneas:

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTCAE), debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux®. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento con Erbitux®. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel

de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con Erbitux® de manera permanente.

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino.

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

- Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

- Trastornos cardiovasculares:

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares graves y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad \geq 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotoxicos como las fluoropirimidinas.

- Trastornos oculares:

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

- Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS.

Erbix® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino

- Tratamiento combinado.

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales.

Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux® en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

- Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

- Poblaciones especiales.

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 388 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

superior normal). No se ha estudiado Erbitux® en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina < 9 g/dl, conteo leucocitario < 3.000/mm³, conteo absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³, conteo plaquetario < 100.000/mm³.

○ No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux® en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicara en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

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 Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**

Nuevas Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen RAS de tipo nativo

- **En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5- fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.**
- **Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.**

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

- **En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.**

Nuevas Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas (grados 3 o 4; Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A – Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; CTCAE) provocadas por cetuximab.

La combinación del producto con medicamentos quimioterápicos conteniendo oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con RAS mutado en base a los ensayos comerciales disponibles.

Antes de iniciar el tratamiento combinado, deben considerarse las contraindicaciones para el uso concomitante de agentes quimioterápicos o radioterapia.

- Embarazo y lactancia:

El EGFR interviene en el desarrollo del feto. Observaciones limitadas en animales indican que habría pasaje de Cetuximab por la placenta, y se ha encontrado que otros anticuerpos IgG₁ atraviesan la barrera placentaria. Los datos en animales no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. Sin embargo, dependiendo de la dosis, se ha observado un aumento de la incidencia de abortos. No se dispone de suficiente información de mujeres embarazadas. Se recomienda administrar Erbitux® durante el embarazo o a cualquier mujer que no esté usando anticoncepción adecuada sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento con Erbitux® y hasta dos meses después de la última dosis, porque no se sabe si Erbitux® se excreta en la leche de pecho.

○ No hay datos sobre el efecto de cetuximab sobre la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad en el hombre y la mujer no han sido evaluados con estudios formales en animales.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

- Reacciones relacionadas con la perfusión:

Si los pacientes presentan reacciones relacionadas con la perfusión leves o moderadas, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión menor en todas las infusiones subsiguientes.

Se han comunicado reacciones severas relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con Erbitux®. Los síntomas habitualmente se presentaron durante la primera perfusión y hasta 1 hora después de la finalización de la perfusión, pero puede aparecer varias horas después o con infusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de una

aparición tan tardía y darles instrucciones de consultar a su médico si se presentaran síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Si hubiera reacciones severas vinculadas a la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento con Erbitux[®] de manera inmediata y permanente y puede ser necesario instaurar un tratamiento de emergencia.

Se recomienda tener atención especial con los pacientes con estado funcional reducido y patología cardiopulmonar preexistente.

- Trastornos respiratorios:

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial, perteneciendo la mayoría de los pacientes a la población japonesa. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la administración de Erbitux[®] y el paciente debe ser tratado apropiadamente.

- Reacciones cutáneas:

Las reacciones cutáneas son muy comunes y tal vez requieran interrumpir o suspender el tratamiento. Las directrices de práctica clínica indican que se debe considerar el uso de tetraciclinas por vía oral (6 – 8 semanas) y la aplicación tópica de crema de hidrocortisona al 1% con humectante. Se han utilizado corticoides tópicos de alta potencia o tetraciclinas por vía oral para el tratamiento de las reacciones cutáneas.

Si un paciente presenta reacciones cutáneas severas (\geq grado 3; Instituto Nacional del Cáncer de EUA – Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos; CTC/AE), debe interrumpirse el tratamiento. Solo se puede retomar el tratamiento si la reacción mejora a un grado 2. Si es la primera vez que apareció una reacción cutánea severa, debe reinstaurarse el tratamiento sin cambiar las dosis.

Al aparecer reacciones cutáneas severas por segunda o tercera vez, debe interrumpirse nuevamente el tratamiento. Sólo se puede retomar el tratamiento a un nivel de dosis más bajo (200 mg/m² del área de superficie corporal después de la segunda aparición, y 150 mg/m² después de la tercera aparición), si se ha resuelto la reacción al grado 2.

Si aparecieran reacciones cutáneas severas una cuarta vez o si no se resuelven a grado 2 durante la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento de manera permanente.

Es frecuente que se produzca una disminución progresiva de los niveles séricos de magnesio, lo que puede llevar a una hipomagnesemia severa. La hipomagnesemia es reversible luego de interrumpir Erbitux®. Además, puede aparecer hipopotasemia como consecuencia de diarrea. También puede aparecer hipocalcemia; puede aumentar la frecuencia de hipocalcemia severa en particular en combinación con una quimioterapia basada en platino.

Se recomienda hacer la determinación de los niveles séricos de los electrolitos antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® y durante el mismo y se recomienda restituir los electrolitos, según corresponda.

- Neutropenia y complicaciones infecciosas relacionadas:

Los pacientes que reciben Erbitux® en combinación con quimioterapia basada en platino tienen un mayor riesgo de aparición de neutropenia severa, lo que puede llevar a complicaciones infecciosas subsiguientes como neutropenia febril, neumonía o sepsis. En este tipo de pacientes se recomienda un monitoreo cuidadoso, en particular en aquellos que presentan lesiones cutáneas, mucositis o diarrea que pueden facilitar la aparición de infecciones.

- Trastornos cardiovasculares:

Se ha observado una frecuencia aumentada de acontecimientos cardiovasculares graves y a veces mortales y de muertes surgidas a raíz del tratamiento en la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y el carcinoma colorrectal. En algunos estudios se ha observado una asociación con una edad ≥ 65 años. Cuando se prescriba Erbitux®, debe tenerse en cuenta el estado y desempeño cardiovascular de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.

- **Trastornos oculares:**

Se han descrito casos de queratitis y queratitis ulcerosa con el uso de cetuximab. Se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de queratitis consulten a un oftalmólogo.

Si se diagnosticara queratitis, deben considerarse cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Cetuximab.

Se recomienda prestar atención especial en los pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa o con casos severos de ojo seco.

- **Pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS.**

Erbitux® no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS en particular en combinación con la perfusión continua de 5-fluorouracilo/ ácido folínico más oxaliplatino.

- **Tratamiento combinado.**

Cuando se utilice Erbitux® en combinación con agentes quimioterápicos, referirse también al prospecto de estos productos medicinales. Existe experiencia limitada en el uso de Erbitux® en combinación con la radioterapia en el cáncer colorrectal.

- **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o usen máquinas hasta que remitan los efectos.

- **Poblaciones especiales.**

A la fecha sólo se han investigado pacientes con una función renal y hepática adecuada (creatininemia $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior normal). No se ha estudiado Erbitux[®] en pacientes con uno o más de los siguientes parámetros de laboratorio anormales: hemoglobina < 9 g/dL, conteo leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$, conteo absoluto de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$, conteo plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$.

○ No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de Erbitux[®] en los pacientes pediátricos, menores de 18 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos, tal como se comunicara en un estudio fase I.

No se requieren ajustes de dosis en los ancianos, pero la experiencia con los pacientes de 75 años o más es limitada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Comunicado a Profesionales de la Salud el cual incluye las modificaciones solicitadas. Sin embargo, considera que en el inserto debe haber claridad absoluta en cuanto a la clasificación de los pacientes a los que va dirigido el producto.

3.3.13. SIMPONI[®] SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg

Expediente : 20069678
Radicado : 2013133870/13100040/2014043334
Fecha : 2014/04/11
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada pluma auto inyectable/pre cargada de uso único contiene 100 mg de golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Artritis reumatoide (AR):

Simpsoni[®], en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos

antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

- Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasisica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

- Espondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones: Infecciones: Tuberculosis, reactivación del virus de la hepatitis B. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos, neoplasias pediátricas, linfoma y leucemia, neoplasias distintas al linfoma, insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos neurológicos (pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico), reacciones hematológicas, administración concomitante con anakinra y abastcept, vacunas, reacciones alérgicas.

Advertencias: Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección. Sensibilidad al látex. Reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones, trastornos del sistema inmune.

Interacciones: Administración concomitante con anakinra y abastcept. Administración concomitante con otras terapias biológicas. Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos, metotrexato.

Dosificación y grupo etario: Pacientes adultos: 200 mg de Simponi® administrados como una inyección subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg a la semana 2 y luego 100 mg cada 4 semanas.

Vía de administración: SC (Subcutánea)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al auto No. 2014001924 generado por el concepto del Acta No. 02 de 2014, numeral 3.1.3.2., en la que se sustenta la seguridad, eficacia y ventajas de Simponi® Solución inyectable 100 mg., en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

El interesado ratifica la solicitud de ampliación de indicaciones para el producto Simponi® Solución inyectable 100 mg, quedando así:

- Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

- Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriasisica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

- Espondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional

Por lo anterior el interesado solicita:

- Aprobación de la ampliación de indicaciones: Tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.
- Aprobación de la información para prescribir e inserto, versión diciembre 8 de 2013, la cual incluye todas las concentraciones y presentaciones correspondientes al producto Simponi®

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. 02 de 2014, numeral 3.1.3.2., en el sentido de recomendar negar la indicación en “colitis ulcerativa” para el producto de la referencia, dado que la información clínica presentada para la fase de mantenimiento sigue siendo insuficiente, teniendo en cuenta que la misma es una patología que requiere de tratamiento crónico y mayor tiempo de seguimiento.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

- 3.4.1. PALEXIS® 50 mg
PALEXIS® 75 mg
PALEXIS® 100 mg
PALEXIS® RETARD 25 mg
PALEXIS® RETARD 50 mg
PALEXIS® RETARD 100 mg
PALEXIS® RETARD 150 mg
PALEXIS® RETARD 200 mg
PALEXIS® RETARD 250 mg

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 397 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20049946; 20049948; 20018742; 20052257; 20018741; 20049944;
20049941; 20049947; 20049945.

Radicado : 2014033795

Fecha : 25/03/2014

Interesado : Grunenthal Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 50 mg
- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 75 mg
- Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 100 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 25 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 50 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 100 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 150 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 200 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene clorhidrato de tapentado equivalente a tapentadol base por 250 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta y Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Palexis[®] está indicado para el alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto.

En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 398 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico.
En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas.
En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la mao o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias unificada para todos los productos de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones: Palexis® está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto,
- En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia,
- En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico,
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas,
- En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

- Potencial para el abuso:

Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Palexis® tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra Palexis® en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo.

Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

- Depresión respiratoria

A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, Palexis® puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por lo

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 399 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

tanto, Palexis® debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. Deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor mu-opioide alternativos y Palexis® deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.

- Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal

Como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, Palexis® no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico. Palexis® debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

- Convulsiones

Palexis® no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide Palexis® debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

- Insuficiencia renal:

Palexis® no ha sido estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

- Insuficiencia hepática :

Un estudio de Palexis® en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas más elevadas que en personas con función hepática normal. Palexis® deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Palexis® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

- Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar:

Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis® deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, para los productos de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: El producto está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto,
- En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia,
- En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico,
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas,
- En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

- Potencial para el abuso:

Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Palexis® tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo.

Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

- Depresión respiratoria

A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por lo tanto, debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. Deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor mu-opioide alternativos y deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.

- Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal

Como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico. Debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

- Convulsiones

No ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

- Insuficiencia renal:

No ha sido estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en ésta población.

- Insuficiencia hepática :

Un estudio de Palexis® en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas más elevadas que en personas con función hepática

normal. Deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en ésta población.

- Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar:

Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda

3.4.2. MICARDIS AMLO 80 mg/10 mg MICARDIS AMLO 80 mg/5mg

Expediente : 20017104/20017107
Radicado : 2014034911
Fecha : 27/03/2014
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene:

Telmisartan 80 mg, amlodipino besilato 13,87 mg equivalente a amlodipino base 10 mg
Telmisartan 80 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión esencial (primaria).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a los derivados Dihidropiridínicos. Segundo y tercer trimestre de embarazo. Lactancia. Trastornos obstructivos biliares. Insuficiencia hepática severa. Shock cardiogénico. En caso de condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con un excipiente del producto.

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

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Obstrucción biliar.

- Patología hepática severa.
- Shock cardiogénico.
- El uso concomitante de Micardis® Amlo con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)
- Menores de 18 años
- Hipertensión Renovascular
- Hiperaldosteronismo primario

Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con un excipiente del producto

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: Telmisartan se elimina mayormente por la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, el período de vida media de la amlodipino se prolonga en pacientes con patología hepática y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® Amlo debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular: Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria

renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcional único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se utiliza Micardis® Amlo en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia alguna con respecto a la administración de Micardis® Amlo en pacientes con un trasplante renal reciente. Telmisartan y Amlodipino no son dializables.

Hipovolemia intravascular: Hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, puede ocurrir en pacientes con un volumen de sodio disminuido, por ejemplo, la terapia con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis® Amlo.

Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona: Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® Amlo se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con productos medicinales que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o raramente fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario: Este tipo de pacientes generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello en este caso no se recomienda la administración de telmisartan.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: En estos casos, y al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio: No existen datos que respalden el uso de Micardis® Amlo en angina de pecho inestable y durante o dentro del mes de un infarto al miocardio.

Insuficiencia cardíaca: En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica NYHA III y IV, la amlodipino se asoció a un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia: Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda efectuar, en caso de pacientes con riesgo, controles de potasemia.

En base a la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartan debe hacerse con prudencia.

Sorbitol: Los comprimidos de Micardis® Amlo contienen 337.28 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la fructosa no deberían recibir esta medicación.

Diabetes Mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede estar incrementando al ser tratado con agentes para disminuir la presión arterial como Bloqueadores de receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis® Amlo.

Otros: Micardis® Amlo fue efectivo en pacientes negros (usualmente una población de renina baja). Como con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría dar como resultado el infarto al miocardio o ataque cerebro vascular

- Inserto versión No. 20130617
- Información para prescribir versión No. 0275-04 del 17/06/2013

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, Precacuciones y Advertencias**
- **Inserto versión No. 20130617**
- **Información para prescribir versión No. 0275-04 del 17/06/2013**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes.**
- **Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina.**
- **Embarazo.**
- **Lactancia.**
- **Obstrucción biliar.**
- **Patología hepática severa.**
- **Shock cardiogénico.**
- **El uso concomitante de Micardis® Amlo con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 mL/min/1.73 m²)**
- **Menores de 18 años**
- **Hipertensión Renovascular**
- **Hiperaldosteronismo primario**

Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con un excipiente del producto

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere esencial, las pacientes que planean quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: Telmisartan se elimina mayormente por la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan una depuración reducida. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, el período de vida media de la amlodipino se prolonga en pacientes con patología hepática y no se han establecido las dosis recomendadas. Por lo tanto, Micardis® Amlo debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular: Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcionando único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se utiliza Micardis® Amlo en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia alguna con respecto a la administración de Micardis® Amlo en pacientes con un trasplante renal reciente. Telmisartan y Amlodipino no son dializables.

Hipovolemia intravascular: Hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, puede ocurrir en pacientes con un volumen de sodio disminuido, por ejemplo, la terapia con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Micardis® Amlo.

Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona: Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. Micardis® Amlo se puede administrar con otros agentes antihipertensivos, pero el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren el inhibidor de renina directo a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con productos medicinales que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o raramente fallo renal agudo.

Aldosteronismo primario: Este tipo de pacientes generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello en este caso no se recomienda la administración de telmisartan.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: En estos casos, y al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución.

Angina de pecho inestable, infarto agudo al miocardio: No existen datos que respalden el uso de Micardis® Amlo en angina de pecho inestable y durante o dentro del mes de un infarto al miocardio.

Insuficiencia cardíaca: En un estudio a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica NYHA III y IV, la amlodipino se asoció a un mayor número de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.

Hiperkalemia: Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda efectuar, en caso de pacientes con riesgo, controles de potasemia. En base a la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartan debe hacerse con prudencia.

Sorbitol: Los comprimidos de Micardis® Amlo contienen 337.28 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la fructosa no deberían recibir esta medicación.

Diabetes Mellitus: En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede estar incrementando al ser tratado con agentes para disminuir la presión arterial como Bloqueadores de receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con Micardis® Amlo.

Otros: Micardis® Amlo fue efectivo en pacientes negros (usualmente una población de renina baja). Como con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría dar como resultado el infarto al miocardio o ataque cerebro vascular

3.4.3. MICARDIS® 40 mg COMPRIMIDOS MICARDIS® 80 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988586/19901852
Radicado : 2014035796
Fecha : 28/03/2014
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta contiene telmisartan 40 mg y 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:

Micardis 40 mg comprimidos: Tratamiento de la hipertensión esencial.

Micardis 80 mg comprimidos: Tratamiento de la hipertensión esencial y coadyuvante en la reducción del riesgo de morbilidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta, antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o arteriopatía periférica o diabetes mellitus de tipo 2 con lesión de los órganos diana documentales)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Trastornos obstructivos biliares, insuficiencia hepática grave, hipertensión renovascular.

No sobre pasar de 40 mg, por día en pacientes con compromiso hepático leve a moderado, hiperaldosteronismo primario, el medicamento contiene sorbitol por lo que no es adecuado en pacientes con intolerancia a la fructosa

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

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Menores de 18 años
- El uso concomitante de Micardis® con Aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²)
- Hipertensión renovascular
- Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones especiales:

- Embarazo:

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 411 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

- Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

- Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Cuando se administra Micardis® a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

- Hipovolemia intravascular:

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento con Micardis®.

- Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina – aldosterona:

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina II) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

- Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina – aldosterona:

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

- Aldosteronismo primario:

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de Micardis®.

- Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

- Hiperkalemia:

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina – angiotensina -aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina - angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con Micardis® debe ser muy prudente.

- Insuficiencia hepática:

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

- Sorbitol:

Este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

- Diabetes mellitus:

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (AC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la AC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con Micardis.

- Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los IECA, los BRA, Micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

-Inserto versión No. 20130617

-Información para prescribir versión 0216-16 del 17/06/2013

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**

- **Inserto versión No. 20130617**

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 414 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Información para prescribir versión 0216-16 del 17/06/2013

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Menores de 18 años
- El uso concomitante del producto con Aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m²)
- Hipertensión renovascular
- Hiperaldosteronismo primario.

Está contraindicado en los casos de afecciones hereditarias raras que pueden presentar incompatibilidad con uno o más excipientes del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones especiales:

- Embarazo:

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que el tratamiento continuo con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

- Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina - angiotensina - aldosterona.

- **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:**

Cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal se recomienda monitorear periódicamente el nivel sérico de potasio y creatinina. No se han hecho estudios clínicos con Micardis® en pacientes con trasplante reciente de riñón.

- **Hipovolemia intravascular:**

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos, particularmente la disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma, se deben corregir antes de empezar el tratamiento.

- **Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina – aldosterona:**

Se han descrito cambios en la función renal (insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), o aliskiren el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de la angiotensina II) se debe limitar a cada caso en particular, con monitoreo de la función renal.

- **Otros trastornos que cursan con estimulación del sistema renina - angiotensina – aldosterona:**

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona (por ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria e insuficiencia renal aguda poco frecuente.

- **Aldosteronismo primario:**

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina -

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 416 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de Micardis®.

- Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

De la misma manera como se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

- Hiperkalemia:

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina – angiotensina -aldosterona podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca. Se recomienda monitoreo del nivel sérico del potasio en los pacientes de riesgo.

Tomando en cuenta la experiencia con los fármacos que afectan al sistema renina -angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros medicamentos que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede aumentar el nivel plasmático del potasio. Por esta razón, la co-administración de estos fármacos con Micardis® debe ser muy prudente.

- Insuficiencia hepática:

La mayor parte del telmisartán se elimina en la bilis, por lo que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática pueden presentar retardo en su eliminación. Micardis® debe ser indicado con precaución a estos pacientes.

- Sorbitol:

Este producto contiene 338 mg de sorbitol por dosis diaria máxima recomendada. El paciente que tiene la enfermedad hereditaria rara que consiste en intolerancia a la fructosa no debe tomar este medicamento.

- Diabetes mellitus:

En el paciente diabético que también tiene riesgo cardiovascular, es decir, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria (AC), el riesgo de infarto de miocardio fatal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor de la angiotensina

(BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la AC puede ser asintomática y, por lo tanto, no estar diagnosticada. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con Micardis.

- Otros:

Tal como se ha observado que ocurre con los IECA, los BRA, Micardis® incluido, aparentemente son menos eficaces para disminuir la presión arterial en el paciente de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia del bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tal como ocurre con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

3.4.4. TRAVASOL® AL 10 % CON ELECTROLITOS INYECCION DE TRAVASOL 10 % SIN ELECTROLITOS TRAVASOL® SOLUCION 8,5% CON ELECTROLITOS

Expediente : 20060691/24958/32063
Radicado : 2014038080
Fecha : 02/04/2014
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución travasol al 10 % con electrolitos contiene: L-serina 500mg, L-isoleucina 600mg, L-leucina 730mg, L-lisina clorhidrato 580mg, L-metionina 400mg, L-fenilalanina 560 mg, L-treonina 420 mg, L-triptofano 180 mg, L-valina 580 mg, L-alanina 2.07 g, L-arginina 1.15 g, ácido amino acético (glicina) 1.03 g, L-histidina 480 mg, L-prolina 680 mg, L-tirosina 40 mg, acetato de sodio hidratado 680 mg, fosfato de potasio dibásico anhidro 522 mg, cloruro de sodio 117 mg, cloruro de magnesio hexahidratado 102 mg.

Cada 100 mL de solución travasol al 10 % sin electrolitos contiene: L-serina 500 mg, L-isoleucina 600 mg, L-leucina 730 mg, L-lisina clorhidrato 580 mg, L-metionina 400mg, L-fenilalanina 560 mg, L-treonina 420 mg, L-triptofano 180mg, L-valina 580mg, L-alanina 2.07 g, L-arginina 1.15 g, ácido amino acético (glicina) 1.03 g, L-histidina 480 mg, L-prolina 680 mg, L-tirosina 40mg.

Cada 100 mL de la solución de travasol solución 8,5% con electrolitos contiene: L-serina 425 mg, L-isoleucina 510 mg, L-leucina 621 mg, L-lisina (clorhidrato) 493mg, L-metionina 340mg, L-fenilalanina 476 mg, L-treonina 357 mg, L-triptofano 153 mg, L-valina 493 mg, L-alanina 1.76 g, L-arginina 978mg, ácido amino acético (glicina) 876mg, L-histidina 408 mg, L-prolina 578 mg, L-tirosina 34 mg, acetato de sodio hidratado 594 mg, fosfato de potasio dibasico anhidro 522 mg, cloruro de sodio 154 mg, cloruro de magnesio hexahidratado 102 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Travasol al 10 % con electrolitos: Fuente de aminoácidos y electrolitos para pacientes que por sus condiciones clínicas no pueden recibir nutrición oral.

Inyeccion de travasol 10 % sin electrolitos: Coadyuvante en la alimentación parenteral en pacientes con perdidas excesivas de nitrógeno y que no pueden utilizar la vía oral o el tracto gastrointestinal

Travasol solucion 8,5% con electrolitos: Fuente de aminoácidos y electrolitos en condiciones clínicas en que el paciente no puede alimentarse por vía oral.

Contraindicaciones:

Travasol al 10 % con electrolitos: Hipersensibilidad a los componentes, falla renal, enfermedad hepática severa o coma hepático o intolerancia hereditaria a la fructuosa.

Inyeccion de travasol 10 % sin electrolitos: Hipersensibilidad a los componentes de la formula, insuficiencia renal, pacientes con enfermedad hepática severa o coma hepático.

Travasol solucion 8,5% con electrolitos: Hipersensibilidad a uno o mas aminoácidos, falla renal, pacientes con enfermedad hepática severa.

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

Nuevas precauciones y advertencias:

- Consulte a su médico antes de empezar a usar Travasol
- Utilice Travasol sólo si la solución es transparente y el envase no está dañado.
- Tenga precaución al usar Travasol: Si aparecen síntomas de trastornos pulmonares, si tiene fiebre o se encuentra mal
- Se le realizarán análisis regulares de sangre y orina, para asegurar que está recibiendo la cantidad correcta de la solución. Si fuese necesario se le darán otros tratamientos.
- Se le supervisará estrechamente si usted tiene problemas de hígado, corazón o riñones. Por favor, informe de esto a su médico.
- Se le supervisará con cuidado si usted tiene diabetes.
- Se debe administrar con precaución a niños pequeños.
- Si es necesario, también se puede administrar en conjunto con ácido fólico, ácidos grasos y soluciones de glucosa para asegurar de que su cuerpo tiene todos los elementos necesarios para buen estado de salud
- Travasol no deberá administrarse simultáneamente con, antes o después de una administración de sangre a través del mismo equipo de infusión
- La administración conjunta de las soluciones inyectables de Travasol con soluciones concentradas de dextrosa, puede dar lugar a hiperglucemia, glucosuria y síndrome hiperosmolar. Por tanto, en pacientes que reciban este tratamiento, debe hacerse rutinariamente un control de glucosa en sangre y orina. En ciertos pacientes, es necesario un aporte de insulina exógena.
- Si se observa algún signo anormal o aparece algún síntoma de reacción de hipersensibilidad o alergia, la infusión debe detenerse inmediatamente

-Inserto versión agosto 2013

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 Precauciones y Advertencias**
- **Inserto versión agosto 2013**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 420 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Consulte a su médico antes de empezar a usar Trivasol®
- Utilice Trivasol® sólo si la solución es transparente y el envase no está dañado.
- Tenga precaución al usar Trivasol®: Si aparecen síntomas de trastornos pulmonares, si tiene fiebre o se encuentra mal
- Se le realizarán análisis regulares de sangre y orina, para asegurar que está recibiendo la cantidad correcta de la solución. Si fuese necesario se le darán otros tratamientos.
- Se le supervisará estrechamente si usted tiene problemas de hígado, corazón o riñones. Por favor, informe de esto a su médico.
- Se le supervisará con cuidado si usted tiene diabetes.
- Se debe administrar con precaución a niños pequeños.
- Si es necesario, también se puede administrar en conjunto con ácido fólico, ácidos grasos y soluciones de glucosa para asegurar de que su cuerpo tiene todos los elementos necesarios para buen estado de salud
- Trivasol® no deberá administrarse simultáneamente con, antes o después de una administración de sangre a través del mismo equipo de infusión
- La administración conjunta de las soluciones inyectables de Trivasol® con soluciones concentradas de dextrosa, puede dar lugar a hiperglucemia, glucosuria y síndrome hiperosmolar. Por tanto, en pacientes que reciban este tratamiento, debe hacerse rutinariamente un control de glucosa en sangre y orina. En ciertos pacientes, es necesario un aporte de insulina exógena.
- Si se observa algún signo anormal o aparece algún síntoma de reacción de hipersensibilidad o alergia, la infusión debe detenerse inmediatamente.

3.4.5. ACLASTA® SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 19959808
Radicado : 2014037535
Fecha : 01/04/2014
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de 100 mL contiene 5.33 mg de ácido zoledrónico monohidrato equivalente 5 mg de ácido zoledrónico anhidro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones Enfermedad ósea de Paget. Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas para reducir la incidencia a fracturas vertebrales, de la cadera y otras fracturas no vertebrales, y para incrementar la densidad mineral ósea. Tratamiento de la osteoporosis en varones. Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera en varones y mujeres. Prevención de osteoporosis postmenopáusica en pacientes con factores de riesgo claramente identificados.

Contraindicaciones:

- Hipocalcemia.
- Disfunción renal severa con depuración de creatinina <35 ml/min.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquier bisfosfonato.

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

Nuevas contraindicaciones:

- Hipocalcemia
- Disfunción renal grave con una depuración de creatinina <35 ml/min.
- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquiera de los bisfosfonatos.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Generalidades:

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta contiene el mismo principio activo (ácido zoledrónico) que Zometa, un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta.

Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D. Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

- Disfunción renal:

Está contraindicado el uso de Aclasta en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina <35 ml/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de Aclasta, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de Aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.
- Aclasta debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal
- Antes de administrar Aclasta, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Aclasta no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

- Suplementos de calcio y de vitamina D:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis:

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera:

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

- Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante):

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico despliega un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta. Se recomienda asociar la administración de Aclasta con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de Aclasta. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

- Dolor osteomuscular:

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular grave, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta.

- Osteonecrosis de la mandíbula:

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 424 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiógenos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

- Fracturas atípicas del fémur:

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocanterías y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas, dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 425 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Inserto / Prospecto Internacional versión 2013-PSB/GLC-0672-s, de 12 de Febrero de 2014.

-Declaración Sucinta versión 2013-PSB/GLC-0672-s, de 12 de Febrero de 2014.

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto / Prospecto Internacional versión 2013-PSB/GLC-0672-s, de 12 de Febrero de 2014.**
- **Declaración Sucinta versión 2013-PSB/GLC-0672-s, de 12 de Febrero de 2014.**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipocalcemia**
- **Disfunción renal grave con una depuración de creatinina <35 mL/min.**
- **Embarazo y lactancia**
- **Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a cualquiera de los bisfosfonatos.**

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- **Generalidades:**

La administración de la dosis de 5 mg de ácido zoledrónico debe durar un mínimo de 15 minutos.

Aclasta[®] contiene el mismo principio activo (ácido zoledrónico) que Zometa[®], un medicamento que se utiliza en indicaciones oncológicas; los pacientes tratados con Zometa[®] no deben recibir Aclasta[®].

Antes de administrar Aclasta[®], debe confirmarse el buen estado de hidratación del paciente; esto es particularmente importante en los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos.

Antes de iniciar el tratamiento con Aclasta® debe corregirse la hipocalcemia preexistente con suplementos adecuados de calcio y vitamina D. Asimismo, primero debe tratarse cualquier otro trastorno preexistente del metabolismo de los minerales (p. ej., disminución de la reserva paratiroidea, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea e hipoabsorción intestinal de calcio). Los médicos deberán considerar la supervisión clínica de estos pacientes.

- **Disfunción renal:**

Está contraindicado el uso de Aclasta® en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina <35 mL/min) debido al aumento del riesgo de insuficiencia renal en esta población.

Se han observado casos de disfunción renal tras la administración de Aclasta®, sobre todo en pacientes con afectación renal subyacente u otros factores de riesgo como la edad avanzada, la coadministración de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos o la deshidratación después de la administración de Aclasta. Se ha observado disfunción renal después de una sola dosis. En raras ocasiones se ha notificado insuficiencia renal que ha requerido diálisis o ha tenido un desenlace mortal en pacientes con disfunción renal subyacente o con alguno de los factores de riesgo que se acaban de mencionar.

Deben tomarse las siguientes precauciones para minimizar el riesgo de reacciones adversas renales:

- Es necesario calcular la depuración de creatinina (p. ej., mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de administrar cada dosis de Aclasta. Los aumentos transitorios de la creatinina sérica pueden ser mayores en los pacientes con disfunción renal subyacente; debe considerarse la realización de controles intermedios de la creatinina sérica en los pacientes que presentan un riesgo.
- Aclasta® debe usarse con precaución al coadministrarse con otros fármacos que podrían afectar la función renal
- Antes de administrar Aclasta®, debe confirmarse el buen estado de hidratación de los pacientes, sobre todo de los pacientes ancianos y los que toman diuréticos.
- Cada dosis individual de Aclasta® no debe sobrepasar los 5 mg y el tiempo de infusión no debe ser inferior a 15 minutos

- Suplementos de calcio y de vitamina D:

Tratamiento y prevención de la osteoporosis:

Es importante que los varones y las mujeres con osteoporosis, así como las pacientes tratadas para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, tomen suplementos adecuados de calcio y vitamina D si las cantidades que proceden de los alimentos son insuficientes.

Prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera:

Se recomienda prescribir suplementos de calcio y de vitamina D a los pacientes que reciben Aclasta para la prevención de fracturas clínicas tras una fractura de cadera.

- Tratamiento de la enfermedad de Paget (osteítis deformante):

La enfermedad de Paget se caracteriza por una elevada remodelación ósea. Dado que el ácido zoledrónico despliega un efecto rápido en la remodelación ósea, es posible que produzca una hipocalcemia transitoria, a veces sintomática, que suele alcanzar su máxima intensidad durante los diez días que siguen a la infusión de Aclasta®. Se recomienda asociar la administración de Aclasta® con suplementos adecuados de vitamina D. Además, en la enfermedad de Paget es muy aconsejable administrar suplementos adecuados de calcio (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día) durante un mínimo de diez días tras la infusión de Aclasta®. Los pacientes deben recibir información sobre los síntomas de la hipocalcemia y los médicos deben considerar la supervisión clínica de los pacientes que presentan un riesgo.

- Dolor osteomuscular:

Se han notificado casos infrecuentes de dolor óseo, articular o muscular grave, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluido Aclasta®.

- Osteonecrosis de la mandíbula:

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM): Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) sobre todo en pacientes cancerosos tratados con bisfosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides. La mayoría de los casos notificados se asociaron con procedimientos odontológicos, tales como extracciones, y muchos presentaban signos de infección local, incluida la osteomielitis. En pacientes con factores de riesgo asociados (p. ej., cáncer, quimioterapia, fármacos antiangiogénos, corticoesteroides, higiene bucal deficiente) debe considerarse la realización de un examen odontológico y la adopción de medidas preventivas apropiadas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos. Durante el tratamiento, dentro de lo posible, estos pacientes han de evitar procedimientos odontológicos invasivos. Si el paciente presentase osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar dicho estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a procedimientos odontológicos. Para elaborar el plan terapéutico de cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios.

- **Fracturas atípicas del fémur:**

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes tratados a largo plazo por la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa.

Dado que esas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con bisfosfonatos que presentan una fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha notificado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche la presencia de una fractura atípica del fémur, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. No se ha establecido una relación causal entre el medicamento y estas fracturas,

dado que pueden presentarse igualmente en pacientes osteoporóticos que no han recibido bisfosfonatos.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con bisfosfonatos (incluido Aclasta), comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura del fémur.

3.4.6. NORMOSANG® 25mg/mL

Expediente : 20020101
Radicado : 2014035192
Fecha : 27/03/2014
Interesado : OrphanPharma S.A.S

Composición: Cada mL contiene hemina humana 25,0 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de ataques agudos de porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de normosang.

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

- Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de normosang.

- Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario confirmar un ataque de porfiria hepática mediante criterios clínicos y biológicos:

Antecedentes familiares o personales.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 430 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Signos clínicos sugerentes.

Determinación cuantitativa de ácido delta-amino-levulínico en orina y Porfobilinógeno (preferentemente respecto a los clásicos test de watson-schwarz o de hoesch que se consideran menos fiables).

La rapidez con que el tratamiento con normosang es instaurado después del comienzo de un ataque, implica mayor eficacia.

Como resultado de las perfusiones con normosang, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales generalmente desaparecen en 2-4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) se ven menos afectadas por el tratamiento. Como los ataques de porfiria están frecuentemente asociados con diferentes manifestaciones cardiovasculares y neurológicas, debe asegurarse una apropiada monitorización.

Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques sean más graves o se desencadenen por ayuno y tomando ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque aumentan la demanda de grupo hemo en el hígado, y son capaces de inducir indirectamente la actividad de la ácido delta-amino-levulínico sintetasa.

Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente por perfusión intravenosa muy lentamente.

Para prevenir la irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central.

Se han comunicado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones repetidas que pueden impedir la utilización de las venas de una vía venosa central. Por consiguiente se recomienda aclarar la vena con 100 ml de NaCl al 0.9% después de la perfusión.

Dentro de los posibles efectos adversos de frecuencia poco conocida están además del dolor de cabeza, trombosis venosa (formación de coágulos en las venas periféricas o centrales), incluida la trombosis en el lugar de administración.

Se han descrito incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras repetidas perfusiones, por lo que se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos regulares a fin de controlar los depósitos corporales de hierro. Si es necesario, se implementarán otros métodos de investigación y medidas terapéuticas.

El color oscuro de normosang puede dar al plasma una coloración inusual.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluyendo aquellos de naturaleza no conocida, no puede ser completamente excluido.

Este riesgo sin embargo, está limitado por:

Las medidas de estricto control aplicadas en la sección de donaciones sanguíneas por la entrevista médica con los donantes y realizadas en cada donación, las pruebas particularmente respecto a los 3 virus patógenos mayores: VIH, VHC y VHB el proceso de extracción/purificación que incluye procedimientos de eliminación y/o inactivación, que se han mostrado eficaces frente a VIH, VHC y VHB a través de la validación con virus modelo.

Normosang contiene 1 g de etano (96%) por ampolla de 10 ml. este producto puede ser peligroso para las personas que padecen hepatopatía alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral, así como para las mujeres embarazadas y los niños. El contenido de etanol en Normosang puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

-Inserto versión 12/2013

-Información para prescribir versión 12/2013

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precacuciones y Advertencias**
- **Inserto versión 12/2013**
- **Información para prescribir versión 12/2013**

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de normosang®.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo: Antes de comenzar el tratamiento, es necesario confirmar un ataque de porfiria hepática mediante criterios clínicos y biológicos:

Antecedentes familiares o personales.

Signos clínicos sugerentes.

Determinación cuantitativa de ácido delta-amino-levulínico en orina y Porfobilinógeno (preferentemente respecto a los clásicos test de watson-schwarz o de hoesch que se consideran menos fiables).

La rapidez con que el tratamiento con normosang[®] es instaurado después del comienzo de un ataque, implica mayor eficacia.

Como resultado de las perfusiones con normosang[®], el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales generalmente desaparecen en 2-4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) se ven menos afectadas por el tratamiento. Como los ataques de porfiria están frecuentemente asociados con diferentes manifestaciones cardiovasculares y neurológicas, debe asegurarse una apropiada monitorización.

Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques sean más graves o se desencadenen por ayuno y tomando ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque aumentan la demanda de grupo hemo en el hígado, y son capaces de inducir indirectamente la actividad de la ácido delta-amino-levulínico sintetasa.

Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente por perfusión intravenosa muy lentamente.

Para prevenir la irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central.

Se han comunicado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones repetidas que pueden impedir la utilización de las venas de una vía venosa central. Por consiguiente se recomienda aclarar la vena con 100 mL de NaCl al 0.9% después de la perfusión.

Dentro de los posibles efectos adversos de frecuencia poco conocida están además del dolor de cabeza, trombosis venosa (formación de coágulos en las venas periféricas o centrales), incluida la trombosis en el lugar de administración.

Se han descrito incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras repetidas perfusiones, por lo que se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos regulares a fin de controlar los depósitos corporales de hierro.

Si es necesario, se implementarán otros métodos de investigación y medidas terapéuticas.

El color oscuro de normosang puede dar al plasma una coloración inusual.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos, incluyendo aquellos de naturaleza no conocida, no puede ser completamente excluido.

Este riesgo sin embargo, está limitado por:

Las medidas de estricto control aplicadas en la sección de donaciones sanguíneas por la entrevista médica con los donantes y realizadas en cada donación, las pruebas particularmente respecto a los 3 virus patógenos mayores: VIH, VHC y VHB el proceso de extracción/purificación que incluye procedimientos de eliminación y/o inactivación, que se han mostrado eficaces frente a VIH, VHC y VHB a través de la validación con virus modelo.

Normosang[®] contiene 1 g de etano (96%) por ampolla de 10 ml. este producto puede ser peligroso para las personas que padecen hepatopatía alcoholismo, epilepsia, lesión o enfermedad cerebral, así como para las mujeres embarazadas y los niños. El contenido de etanol en Normosang puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.

3.4.7. COVERSYL[®] 4 mg

Expediente : 41239
Radicado : 2014042503
Fecha : 10/04/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de perindopril tert-butilamina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, insuficiencia cardiaca congestiva. enfermedad coronaria estable, reducción del riesgo de eventos cardiacos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de doce años, nefropatías, insuficiencia hepática e hipercalcemia. En pacientes con insuficiencia renal, debe hacerse ajuste de la dosis.

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

- Nuevas Contraindicaciones:
 - Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro IECA,
 - Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA,
 - Angioedema hereditario o idiopático,
 - Segundo y tercer trimestres del embarazo
 - Uso concomitante con Aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²)

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Enfermedad coronaria estable:

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

- Hipotensión:

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 435 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9mg/ml (0.9%). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Coversyl 4 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender Coversyl 4 mg.

- Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:

Como ocurre con otros IECA, Coversyl 4 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

- Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos.

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como

el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Coversyl 4 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar Coversyl 4 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, Coversyl 4 mg, o ambos.

- Hemodiálisis:

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

- Trasplante de riñón:

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Coversyl 4 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

- Hipersensibilidad y angioedema:

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido Coversyl 4 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato Coversyl 4 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

- Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

- Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente.

- Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno

vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

- Raza:

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

- Tos:

Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

- Cirugía y anestesia:

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, Coversyl 4 mg puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

- Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del

potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

- Pacientes diabéticos:

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina.

- Litio:

No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril

- Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio:

En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio

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

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema. Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren.

La combinación con aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²)

- Embarazo:

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA

debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

- Excipientes:

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

Nuevas Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Medicamentos inductores de Hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

- Uso concomitante contraindicado:

Aliskiren: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

- Uso concomitante no recomendado

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA

con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida, ...), (sales de) potasio: Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados. No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardiaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio

- Uso concomitante que requiere precaución especial:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día: La administración de inhibidores de la ECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

- Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante de estos preparados puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina): Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial

Simpaticomiméticos: Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

- Embarazo:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el 2º y 3º trimestres del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el

tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA.

- Lactancia:

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de Coversyl 4 mg durante la lactancia, Coversyl 4 mg no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

- Fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

Nuevas Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, rash, calambres musculares y astenia.

b. Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente*: Eosinofilia

Muy rara: Agranulocitosis o pancitopenia, Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, Leucopenia/neutropenia, Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH, Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente*: Hipoglucemia, Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento, Hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Alteraciones del estado de ánimo, Alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareos, Cefalea, Parestesia, Vértigo

Poco frecuente*: Somnolencia, Síncope

Muy rara: Confusión

Trastornos oculares

Frecuente: Alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: Acúfenos

Trastornos cardiacos

Poco frecuente*: Palpitaciones, Taquicardia, Angina de pecho, Arritmia, Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)

Poco frecuente*: Vasculitis

Muy rara: Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 446 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Frecuente: Tos, Disnea, Broncoespasmo
Muy rara: Neumonía eosinofílica, Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Disgeusia, Dispepsia, Náuseas, Vómitos

Poco frecuente: Sequedad de boca

Muy rara: Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Muy rara: Hepatitis citolítica o colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, Erupción, Urticaria

Poco frecuente: Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, Hiperhidrosis

Poco frecuente*: Reacciones de fotosensibilidad, Penfigoide

Muy rara: Eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuente: Calambres musculares

Poco frecuente*: Artralgia, Mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Insuficiencia renal

Muy rara: Insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Disfunción erectil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Astenia

Poco frecuente*: Dolor torácico, Malestar general, Edema periférico, Pirexia

Exploraciones complementarias

Poco frecuente*: Urea elevada en sangre, Creatinina elevada en sangre

Rara: Bilirrubina elevada en sangre, Enzimas hepáticas aumentados

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuente*: Caída

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

- Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

-Inserto versión 08.2013.

-Resumen de las características del producto

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

- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto versión 08.2013.**
- **Resumen de las características del producto**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro IECA,**
- **Antecedentes de angioedema, asociados con el tratamiento previo con IECA,**
- **Angioedema hereditario o idiopático,**
- **Segundo y tercer trimestres del embarazo,**
- **Uso concomitante con Aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²)**

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- **Enfermedad coronaria estable:**

Si durante el primer mes de tratamiento con perindopril aparece un episodio de angina de pecho inestable (grave o no), se procederá a una cuidadosa valoración del beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento.

- **Hipotensión:**

Los IECA pueden inducir una caída de la presión arterial. Los pacientes con hipertensión no complicada rara vez sufren hipotensión sintomática; esta afecta principalmente a los pacientes con disminución de la volemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la restricción de sal en la dieta, la diálisis, la diarrea o los vómitos o bien con una hipertensión grave dependiente de la renina. Se ha observado hipotensión sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, con insuficiencia renal asociada y sin ella. Esta complicación se da sobre todo entre los pacientes con los grados más intensos de insuficiencia cardiaca, que se reflejan en la administración de dosis altas de los diuréticos de asa, la hiponatremia o la insuficiencia renal funcional. El inicio del tratamiento y el ajuste posológico se deben vigilar cuidadosamente cuando el paciente corre más riesgo de hipotensión sintomática. Estas mismas consideraciones rigen para los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, para quienes el descenso exagerado de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si ocurre hipotensión, hay que colocar al paciente en decúbito supino y, si procede, administrar una infusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9mg/mL (0.9%). La respuesta hipotensora pasajera no contraindica la administración de nuevas dosis, que de ordinario suelen aplicarse sin problemas, una vez que ha aumentado la presión arterial tras la expansión del volumen.

Coversyl[®] 4 mg puede inducir un descenso adicional de la presión arterial de algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que tienen una presión arterial normal o reducida. Este es un efecto previsible y no suele motivar la retirada del tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender Coversyl[®] 4 mg.

- **Estenosis aórtica y mitral / miocardiopatía hipertrófica:**

Como ocurre con otros IECA, Coversyl[®] 4 mg debe administrarse con prudencia a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

- **Insuficiencia renal:**

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 mL/min) hay que ajustar la dosis inicial de perindopril según el aclaramiento de creatinina del paciente y, luego, en función de la respuesta del paciente al tratamiento. La vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en estos casos.

La hipotensión que sigue al comienzo del tratamiento con IECA de los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede mermar más aún la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible.

Así mismo, se han comunicado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en el suero que, de ordinario, revierten al retirar el tratamiento entre algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un riñón, tratados con IECA. Así sucede, sobre todo, entre pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipertensión renovascular, el riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal aumenta. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con una estrecha vigilancia médica; se administrarán dosis bajas y se ajustará cuidadosamente la posología. Como el tratamiento con diuréticos puede agravar las circunstancias anteriores, conviene retirarlo y vigilar la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con Coversyl® 4 mg.

Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal vascular han mostrado elevaciones de la urea en sangre y de la creatinina en suero, generalmente leves y pasajeras, sobre todo después de administrar Coversyl® 4 mg junto con un diurético. Este hecho afecta más a los pacientes con insuficiencia renal conocida. A veces, hay que reducir la dosis o suspender el diurético, Coversyl® 4 mg, o ambos.

- **Hemodiálisis:**

Se han descrito reacciones anafilactoides entre pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados al mismo tiempo con un IECA. En estos casos hay que sopesar el uso de una membrana de diálisis diferente o de un agente antihipertensivo perteneciente a un grupo terapéutico diferente.

- **Trasplante de riñón:**

No se dispone de experiencia con respecto a la administración de Coversyl® 4 mg a los pacientes con un trasplante renal reciente.

- **Hipersensibilidad y angioedema:**

Se han notificado casos raros de angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y laringe entre pacientes tratados con IECA, incluido Coversyl® 4 mg. El angioedema puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estas circunstancias, hay que retirar de inmediato Coversyl® 4 mg y emprender la vigilancia pertinente, que se mantendrá hasta la remisión completa de los síntomas. Cuando la tumefacción se limite a la cara y a los labios, el problema suele remitir sin tratamiento, aunque los antihistamínicos alivian los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede resultar mortal. Cuando se afectan la lengua, la glotis o la laringe, y cabe el riesgo de obstrucción respiratoria, se aplicará enseguida un tratamiento urgente, que puede consistir en la administración de adrenalina o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente precisa una vigilancia médica estrecha hasta que los síntomas hayan remitido de forma completa y sostenida.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA presentan un mayor riesgo de angioedema con los IECA.

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

- **Reacciones anafilactoides durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL):**

Excepcionalmente, pacientes tratados con IECA han presentado reacciones anafilactoides gravísimas durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitan suspendiendo de forma temporal el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

- **Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:**

Los pacientes que reciben IECA durante el tratamiento desensibilizante (p. ej., veneno de himenópteros) pueden sufrir reacciones anafilactoides. Estas reacciones se evitan si se suspenden de forma temporal los IECA, pero reaparecen si se procede a una reexposición inadvertida.

- **Insuficiencia hepática:**

En raras ocasiones, los IECA se han asociado con un síndrome de ictericia colestásica, que progresa hacia la necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. Se ignora el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECA y presentan ictericia o elevaciones llamativas de las enzimas hepáticas deben suspender el IECA y ser sometidos a la vigilancia médica pertinente.

- **Neutropenia/agranulocitosis/trombocitopenia/anemia:**

Entre los pacientes tratados con IECA se han descrito casos de neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. La neutropenia rara vez afecta a los pacientes con función renal normal y sin ninguna complicación. El perindopril se debe utilizar con sumo cuidado si el paciente presenta una enfermedad del colágeno vascular, recibe tratamiento con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o reúne una combinación de estos factores, sobre todo si sufre insuficiencia renal. Algunos de estos pacientes han presentado infecciones graves que, en casos aislados, no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Cuando se administre perindopril a estos pacientes se recomienda vigilar periódicamente el recuento leucocítico y advertirles para que notifiquen cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre).

- **Raza:**

Los IECA causan más angioedema entre los pacientes de raza negra que de otras razas.

Como sucede con otros IECA, el perindopril podría reducir menos efectivamente la presión arterial de las personas negras que la de las de otra raza, posiblemente por la mayor prevalencia de los niveles bajos de renina entre la población negra hipertensa.

- **Tos:**

Se ha relacionado la aparición de tos con el uso de los IECA. De forma característica, la tos no suele ser productiva sino pertinaz y remite tras suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe integrarse en el diagnóstico diferencial de la tos.

- **Cirugía y anestesia:**

Entre los pacientes sometidos a cirugía mayor o a anestesia con preparados que inducen hipotensión, Coversyl 4 mg puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensadora de renina. Hay que interrumpir el tratamiento un día antes de la cirugía. Si ocurre hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir expandiendo la volemia.

- **Hiperpotasemia:**

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico

- **Pacientes diabéticos:**

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA hay que vigilar de cerca el control glucémico de los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina.

- **Litio:**

No se recomienda, por lo general, la asociación de litio y perindopril

- **Fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal con potasio:**

En general, no se aconseja combinar perindopril con fármacos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contengan potasio

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

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan medicamentos que afectan a este sistema. Por ello no se recomienda el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskiren.

La combinación con aliskiren está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73m²)

- **Embarazo:**

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que la continuación del tratamiento con un IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

- **Excipientes:**

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

Nuevas Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- **Medicamentos inductores de Hiperpotasemia:**

Algunos medicamentos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

- **Uso concomitante contraindicado:**

Aliskiren: En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

- **Uso concomitante no recomendado**

Aliskiren: En pacientes que no presentan diabetes o insuficiencia renal, riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina: Se ha descrito en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardiaca, o con diabetes con lesión de órganos diana, la terapia concomitante con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, está asociada a una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (p. ej. al combinar un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con monitorización estrecha de la función renal, niveles de potasio y tensión arterial.

Estramustina: Riesgo de aumento de reacciones adversas tales como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida, ...), (sales de potasio:

Hiperpotasemia (potencialmente letal), particularmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos).

Se desaconseja la combinación de perindopril con los medicamentos citados. No obstante, si estuviera indicado el uso concomitante, se administrarán con prudencia y bajo vigilancia periódica del potasio sérico. Para el uso de espironolactona en insuficiencia cardiaca, ver debajo.

Litio: Se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas del litio así como intoxicación durante la administración conjunta de litio más IECA. Se desaconseja el uso de perindopril más litio, pero si hubiera necesidad de administrar esta asociación, se vigilarán cuidadosamente los valores séricos del litio

- **Uso concomitante que requiere precaución especial:**

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales): Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este efecto parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Baclofeno: Efecto antihipertensivo aumentado. Monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis antihipertensiva si fuese necesario.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Los pacientes que están tomando diuréticos, y especialmente aquellos que presentan hipovolemia y/o hiponatremia, pueden experimentar una reducción excesiva de la tensión arterial después del inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. La posibilidad de efectos hipotensores puede reducirse suspendiendo el diurético, aumentando la volemia o el aporte de sales antes de iniciar el tratamiento con dosis bajas y progresivas de perindopril.

En hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos puede haber ocasionado hipovolemia/ hiponatremia, o se debe interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, en cuyo caso, se podrá posteriormente readministrar un diurético no ahorrador de potasio; o se debe iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA con una dosis baja e ir aumentándola progresivamente.

En insuficiencia cardiaca congestiva tratada con diuréticos, el inhibidor de la ECA debe iniciarse a una dosis muy baja, y si es posible después de reducir la dosis del diurético no ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, la función renal (niveles de creatinina) se debe monitorizar durante las primeras semanas del tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Diuréticos ahorradores de potasio (eplerenona, espironolactona): Con eplerenona o espironolactona a dosis entre 12,5 mg a 50 mg por día y con dosis bajas de inhibidores de la ECA:

En el tratamiento de insuficiencia cardiaca de clase II o IV (NYHA) con una fracción de eyección < 40%, y previamente tratada con inhibidores de la ECA y diuréticos del asa, riesgo de hiperpotasemia, potencialmente letal, especialmente en caso de incumplimiento de las recomendaciones de prescripción en esta asociación.

Antes de iniciar la asociación, comprobar la ausencia de hiperpotasemia e insuficiencia renal

Se recomienda una estrecha supervisión de la potasemia y la creatinemia en el primer mes de tratamiento una vez a la semana al principio y, después mensualmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en dosis ≥ 3 g/día: La administración de inhibidores de la ECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede producir un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación debe ser administrada con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.

- Uso concomitante que requiere algún tipo de precaución:

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante de estos preparados puede potenciar los efectos hipotensores del perindopril. La administración

simultánea de nitroglicerina y de otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir todavía más la presión arterial.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina vildagliptina): Aumento del riesgo de angioedema, debido al descenso de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-IV) por la gliptina en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la ECA.

Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos: El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial

Simpaticomiméticos: Los simpaticomiméticos pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Oro: Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

- Embarazo:

El uso de inhibidores de la ECA no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el 2º y 3º trimestres del embarazo.

La evidencia epidemiológica relativa al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere indispensable la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera adecuado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo si se ha producido una exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo. Se debe realizar una observación estrecha en relación a hipotensión en lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA.

- **Lactancia:**

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de Coversyl® 4 mg durante la lactancia, Coversyl® 4 mg no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes neonatos y prematuros.

- **Fertilidad:**

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o fertilidad.

Nuevas Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de perindopril es coherente con el perfil de seguridad de los inhibidores de la ECA:

Los acontecimientos adversos más frecuentes notificados en los ensayos clínicos y observados con perindopril son: mareos, cefalea, parestesia, vértigo, alteraciones visuales, acúfenos, hipotensión, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, prurito, rash, calambres musculares y astenia.

Listado tabulado de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o en el uso post-comercialización con perindopril se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente*: Eosinofilia

Muy rara: Agranulocitosis o pancitopenia, Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito, Leucopenia/neutropenia, Anemia hemolítica en pacientes con carencia congénita de G-6PDH, Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuente*: Hipoglucemia, Hiperpotasemia, que revierte con la suspensión del tratamiento, Hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: Alteraciones del estado de ánimo, Alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareos, Cefalea, Parestesia, Vértigo

Poco frecuente*: Somnolencia, Síncope

Muy rara: Confusión

Trastornos oculares

Frecuente: Alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: Acúfenos

Trastornos cardíacos

Poco frecuente*: Palpitaciones, Taquicardia, Angina de pecho, Arritmia, Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en los pacientes de alto riesgo

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)

Poco frecuente*: Vasculitis

Muy rara: Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Tos, Disnea, Broncoespasmo
Muy rara: Neumonía eosinofílica, Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Disgeusia, Dispepsia, Náuseas, Vómitos
Poco frecuente: Sequedad de boca
Muy rara: Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Muy rara: Hepatitis citolítica o colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, Erupción, Urticaria
Poco frecuente: Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, Hiperhidrosis
Poco frecuente*: Reacciones de fotosensibilidad, Penfigoide
Muy rara: Eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuente: Calambres musculares

Poco frecuente*: Artralgia, Mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Insuficiencia renal
Muy rara: Insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Disfunción erectil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Astenia

Poco frecuente*: Dolor torácico, Malestar general, Edema periférico, Pirexia

Exploraciones complementarias

Poco frecuente*: Urea elevada en sangre, Creatinina elevada en sangre

Rara: Bilirrubina elevada en sangre, Enzimas hepáticos aumentados

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuente*: Caída

**Frecuencia obtenida en ensayos clínicos de acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea*

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 461 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Ensayos clínicos:

Durante el periodo de aleatorización del estudio EUROPA, sólo se recogieron reacciones adversas graves. Pocos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: 16 (0,3%) de los 6122 pacientes tratados con perindopril y 12 (0,2%) de los 6107 pacientes del grupo placebo. Entre los pacientes tratados con perindopril, se observó hipotensión en 6 pacientes, angioedema en 3 pacientes y paro cardíaco repentino en 1 paciente. Un mayor número de pacientes tratados con perindopril 6,0% (n=366) abandonó el tratamiento debido a tos, hipotensión u otra intolerancia en comparación con el grupo placebo, 2,1% (n=129).

**3.4.8. TRACLEER® 62.5mg TABLETAS RECUBIERTAS
TRACLEER® 125mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19988006/19988005
Radicado : 2014047865
Fecha : 24/04/2014
Interesado : Actelion Pharmaceuticals Ltd

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene bosentan monohidrato equivalente a bosentan 62,5 mg

Cada tableta cubierta con película contiene bosentan monohidrato equivalente a bosentan 125 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional tres o cuatro de hipertensión arterial pulmonar idiopática, familiar, asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia viral y otros fármacos y toxinas en pacientes que no responde adecuadamente a la terapia tradicional.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo: se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que evite el embarazo, pues malformaciones fetales se han

informado en animales. Esta contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo, insuficiencia cardiaca. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.

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

-Nuevas Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que evite el embarazo, pues malformaciones fetales se han informado en animales. Esta contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.

- Inserto paciente versión 2, Diciembre 2013. Aplica para Tracleer® 62.5mg tabletas recubiertas y Tracleer® 125mg tabletas recubiertas, Basado en inserto paciente aprobado en SWISSMEDIC

- Aprobación IPP versión 1, basado en el SmPC Abril 2012, aprobado por SWISSMEDIC

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

Nuevas Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que evite el embarazo, pues malformaciones fetales se han informado en animales. Está contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.

En cuanto al inserto y a la Información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

**3.4.9. PROCORALAN[®] 5mg
PROCORALAN[®] 7,5mg**

Expediente : 19983736/19983733
Radicado : 2014045152
Fecha : 16/04/2014
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada tableta contiene ivabradina clorhidrato equivalente a 5 mg de ivabradina

Cada tableta contiene ivabradina clorhidrato equivalente a 7,5 mg de ivabradina

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con enfermedad coronaria con ritmo sinusual normal. Ivabradina está indicada en pacientes que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueantes y cuya frecuencia cardiaca es >60 IPM.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la ivabradina o alguno de sus excipientes. Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por un minuto antes del tratamiento. Shock cardiogénico. Infarto agudo de miocardio. Hipotensión grave (<90/50mmhg). Insuficiencia hepática grave. Enfermedad del nodo sinusal. Bloqueo sinoauricular. Pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III-IV según la nyha. Dependencia de marcapasos. Angina inestable. Bloqueo a-v de 3er grado. Combinación con inhibidores potentes del citocromo p450 3a4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir y nefazodona). Embarazo y lactancia.

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

Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 464 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por minuto antes del tratamiento
- Shock cardiogénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermedad del nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3^{er} grado
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento.

Embarazo: No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia: Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada durante el periodo de lactancia. Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad: Los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes*	Diplopía Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia Bloqueo A-V de 1 ^{er} grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG) Extrasístoles ventriculares
	Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares
	Muy raras	Fibrilación auricular Bloqueo A-V de 2 ^o grado, bloqueo A-V de 3 ^{er} grado

		Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada	
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea	
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas	
		Estreñimiento	
		Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema	
		Erupción cutánea	
	Raras*	Eritema	
		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares	
		Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
			Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia		
	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre	
		Intervalo QT prolongado en el ECG	

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

-Inserto fecha de la revisión 12.2013

-Resumen de las características del producto fecha de la revisión del texto 12.2013.

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**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto fecha de la revisión 12.2013**
- **Resumen de las características del producto fecha de la revisión del texto 12.2013.**

Nuevas Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por minuto antes del tratamiento**
- **Shock cardiogénico**
- **Infarto agudo de miocardio**
- **Hipotensión grave (< 90/50 mmHg)**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Enfermedad del nodo sinusal**
- **Bloqueo sinoauricular**
- **Insuficiencia cardíaca aguda o inestable**
- **Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)**
- **Angina inestable**
- **Bloqueo A-V de 3^{er} grado**

- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento.

Embarazo: No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia: Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada durante el periodo de lactancia.

Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad: Los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad: Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes*	Diplopía Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1 ^{er} grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares
Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares	
Muy raras	Fibrilación auricular	
	Bloqueo A-V de 2 ^o grado, bloqueo A-V de 3 ^{er} grado	
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
		Estreñimiento
		Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema
		Erupción cutánea
	Raras*	Eritema
		Prurito Urticaria

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 470 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
		Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
	Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre
		Intervalo QT prolongado en el ECG

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

3.4.10. PRISTIQ[®] 50 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA PRISTIQ[®] 100 mg TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20001974 / 20001976
Radicado : 2014045846
Fecha : 2014/04/21
Interesado : Pfizer s.a.s.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina 75,87 mg equivalente a desvenlafaxina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberacion prolongada

Indicaciones: Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. también está contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a aquellos en los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

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 información para prescribir basada en CDS versión 16.0 de enero 22 de 2014 y la modificación de las contraindicaciones y advertencias quedando en adelante:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 472 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

Advertencias: Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o 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:

- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 16.0 de enero 22 de 2014**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, el clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado empezar a administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de que ocurra el síndrome de serotonina.

Nuevas Advertencias:

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años. Hipertensión resistente o no controlada, debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

3.4.11. NAKIMAL[®] 100 mg TABLETAS DISPERSABLES.

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 473 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Expediente : 20039767
Radicado : 2013129456
Fecha : 2014/04/11
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

El 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 y Advertencias solicitadas: "Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal. Puede causar ideas de autolesión o suicidio.", dando respuesta al llamado a revisión de oficio mediante Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1 y se solicita la finalización del llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Contraindicaciones y Advertencias para el producto de la referencia, quedando así:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsión de rebote: éste 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 ideas de autolesión o suicidio.

Adicionalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio emitido mediante Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1., para el producto de la referencia

3.4.12. ERICOX[®] 90

Expediente : 20060069

Radicado : 2013028430

Fecha : 2014/04/7

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene etoricoxib 90,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Artritis reumatoidea (AR). Tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA). Alivio del dolor lumbar. Alivio del dolor agudo. Tratamiento de dolor agudo post operatorio, moderado a severo, asociado a cirugía dental y a cirugía abdominal ginecológica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Insuficiencia cardiaca congestiva moderada a severa (NYHA II-IV), disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria. Enfermedad cerebrovascular. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Disfunción hepática severa.

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

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 475 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora conceptuar sobre las precauciones para productos cuyo principio activo sea etoricoxib, y la inclusión de estas en un inserto por parte de los titulares de los productos, esto en el sentido de indicar si las que fueron recomendadas en el Acta No. 40 de fecha 13, 14 y 15 de agosto de 2013, numeral 3.12.9., se pueden hacer extensivas para todas las concentraciones y todos los productos que contengan este principio activo. Además de la inclusión en estas precauciones sobre lo relacionado con la insuficiencia hepática leve, que fue recomendado en el Acta No. 49 del 20 de octubre de 2011, numeral 3.3.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las **Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias aprobadas mediante Acta No. 40 de 2013, numeral 3.12.9., para el producto Arcoxia, se pueden hacer extensivas para todos los productos con principio activo Etoricoxib, las cuales si incluyen la insuficiencia hepática leve.**

3.4.13. NERODEN®

Expediente : 19963312

Radicado : 2013133051

Fecha : 28/04/2014

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

Composición: Cada cápsula contiene gabapentina 300 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Anticonvulsivante, alternativo y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales, complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en ancianos, puede exacerbar estos en pacientes con epilepsias mixtas. Debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento.

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

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 476 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

la Comisión Revisora conceptuar respecto a las contraindicaciones y advertencias, que figuran en la base de datos del producto, específicamente respecto a lo siguiente: “ (...) debido a que no es eficaz en ancianos, puede exacerbar estos en pacientes con epilepsias mixtas (...). Lo anterior porque para productos que contienen el mismo principio activo en concentraciones diferentes por ejemplo en el Acta No. 27 de septiembre de 2005, numeral 2.3.5., las contraindicaciones y advertencias aprobadas son: "hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Crisis de ausencia ya que las puede exacerbar en pacientes con epilepsias mixtas. Debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento." y teniendo en cuenta el concepto de la sala en el Acta No. 53 de 06 de diciembre de 2013, numeral 3.12.28., si se considera pertinente las contraindicaciones y advertencias para el producto serían: “hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Crisis de ausencia ya que las puede exacerbar en pacientes con epilepsias mixtas. Debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento. Ideas de autolesión o suicidio, con base en los reportes internacionales.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las **Contraindicaciones** para el producto de la referencia deben quedar así: **“Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Crisis de ausencia ya que las puede exacerbar en pacientes con epilepsias mixtas. Debe tenerse en cuenta no suspender abruptamente la administración del medicamento. Ideas de autolesión o suicidio, con base en los reportes internacionales.”**

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.5.1. TOPTEAR® P

Expediente : 20042920
Radicado : 2014036845
Fecha : 2014/03/31
Interesado : Scandinavia pharma Ltda.

Composición: Cada mL contiene hialuronato de sodio 2 mg

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones: Lubricante y humectante para el tratamiento del síndrome de ojo seco.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Para evitar la contaminación del envase, evitar contacto con cualquier superficie. **Precauciones y advertencias:** los pacientes deben ser instruidos para evitar que el pico del envase entre en contacto con el ojo, las estructuras circundantes, los dedos de las manos o cualquier otra superficie, pues ello puede causar la contaminación del pico por bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede resultar en daño serio del ojo y la subsecuente pérdida de visión. No inyectar. No ingerir. En caso de presentarse dolor en el (los) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, o si la condición empeora o persiste más de 72 horas, suspender el uso del producto y consultar a un profesional. No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada. No utilizar si la solución cambia de color o se enturbia. Para evitar la contaminación del frasco gotero, no poner en contacto el pico con el ojo o cualquier otra superficie. Cerrar el frasco gotero inmediatamente después del uso. Utilizar el producto sólo si el envase se halla intacto. **Embarazo:** no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal, no siempre predicen la respuesta en los seres humanos. Sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. **Lactancia:** no se ha establecido si el hialuronato de sodio es excretado en la leche humana, se debe actuar con precaución cuando es administrado a una mujer que amamanta

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 solicitud de cambio en la condición de venta de: venta con fórmula médica a: Venta libre, 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 cambio de Condición de Venta para el producto de la referencia, así:

De : Venta con fórmula médica
A : Venta libre

3.5.2. FARMA D 1000 UI CAPSULAS BLANDAS DE GELATINA

Expediente : 20027119
Radicado : 2014033071
Fecha : 2014/04/23

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte **Página 478 de 481**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene vitamina D3 (1000000 UI/g) (equivalente a 1000 UI de vitamina D3) 1,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Tratamiento de las deficiencias orgánicas de vitamina D. Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea posmenopáusica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hipercalcemia e hipercalciuria.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud de modificación de condición de venta para el producto de la referencia de venta con fórmula facultativa a venta sin fórmula facultativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el cambio de Condición de Venta para el producto de la referencia, por cuanto las indicaciones aprobadas para el mismo requieren de prescripción médica, teniendo en cuenta que la concentración de Vitamina D3 en el producto sobrepasa los requerimiento diarios, por lo que es necesario que un médico diagnostique una deficiencia de dicha vitamina.

Siendo las 16:00 del día 18 de junio de 2014, 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

**LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE
GARCÍA PABÓN**
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 11 de 2014 Segunda Parte

Página 481 de 481

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V2 30/04/2014