



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 45

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

8, 9 Y 10 DE OCTUBRE DE 2013

ORDEN DEL DÍA

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

Se aprueban y firman las Actas:

No. 42 de 17 de septiembre de 2013 Primera Parte
No. 42 de 17, 18 y 19 de septiembre de 2013 Segunda Parte
No. 43 de 20 de septiembre de 2013
No. 44 de 23 y 24 de septiembre de 2013

- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO**
 - 3.1.2. PRODUCTO NUEVO**
 - 3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.8. RECURSO DE REPOSICIÓN**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- 3.11. CONSULTAS
- 3.12. ACLARACIONES

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo el 8 de octubre a las 9:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

- 3.1.1.1. **REMODULIN[®] INYECCIÓN 1 mg/mL.**
- REMODULIN[®] INYECCIÓN 2.5 mg/mL.**
- REMODULIN[®] INYECCIÓN 5 mg/mL.**
- REMODULIN[®] INYECCIÓN 10 mg/mL.**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20054990
Radicado : 2012127363
Fecha : 2012/10/26
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición:

Remodulin® Inyección 1 mg/mL: Cada vial contiene 20 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 2.5 mg/mL: Cada vial contiene 50 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 5 mg/mL: Cada vial contiene 100 mg de treprostinilo
Remodulin® Inyección 10 mg/mL: Cada vial contiene 200 mg de treprostinilo

Forma farmacéutica: Inyectable

Indicaciones: Remodulin® está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) para reducir los síntomas asociados al ejercicio. Los estudios para establecer la eficacia han incluido a pacientes con síntomas de la clase funcional II-IV de la NYHA e HTAP de etiología idiopática o hereditaria (58%), HTAP asociada a derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%) o HTAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (19%).

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición de Epoprostenol sódico, para reducir la tasa de deterioro clínico. Se considerarán cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada fármaco antes de la transición.

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: Las infusiones intravenosas crónicas de Remodulin® se administran a través de un catéter venoso central permanente. Esta vía se asocia al riesgo de bacteriemia y septicemia, que pueden ser fatales. Remodulin® solo se empleará por clínicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP. Se ajustará la dosis según la respuesta clínica, incluidos los síntomas del punto de infusión. No se debe reducir la dosis ni interrumpir la administración de forma brusca.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No 2013003501, teniendo en cuenta que mediante el radicado 2012127363, se demuestra que el perfil de seguridad de Treprostinilo ha sido bien establecido, esta actualizado de acuerdo a los últimos reportes de seguridad y es consistente con efectos conocidos de la prostacilina y sus análogos. Igualmente se demuestra que los

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

beneficios del tratamiento con Treprostinilo superan significativamente los riesgos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.1.8., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Remodulin[®] Inyección 1 mg/mL: Cada vial contiene 20 mg de treprostinilo

Remodulin[®] Inyección 2.5 mg/mL: Cada vial contiene 50 mg de treprostinilo

Remodulin[®] Inyección 5 mg/mL: Cada vial contiene 100 mg de treprostinilo

Remodulin[®] Inyección 10 mg/mL: Cada vial contiene 200 mg de treprostinilo

Forma farmacéutica: Inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) clase funcional II, III y IV de NYHA/OMS

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: Las infusiones intravenosas crónicas de Remodulin[®] se administran a través de un catéter venoso central permanente. Esta vía se asocia al riesgo de bacteriemia y septicemia, que pueden ser fatales. Remodulin[®] solo se empleará por clínicos expertos en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP. Se ajustará la dosis según la respuesta clínica, incluidos los síntomas del punto de infusión. No se debe reducir la dosis ni interrumpir la administración de forma brusca.

Dosificación y Grupo Etario:

HTAP en pacientes con síntomas de clase II-IV de la NYHA:

- **Dosis inicial en pacientes que empiezan el tratamiento con infusión de prostaciclina: 1,25 ng/kg/min (o 0,625 ng/kg/min si no se tolera);**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aumento de dosis basado en la respuesta clínica (incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento; posteriormente, 2,5 ng/kg/min por semana). Experiencia limitada con dosis > 40 ng/kg/min. Deberá evitarse la interrupción brusca de la infusión.

- **Insuficiencia hepática leve a moderada: Se reducirá la dosis inicial a 0,625 ng/kg/min con peso corporal ideal; se recomienda precaución al incrementar la dosis. Insuficiencia hepática grave: No se han realizado estudios.**

Vía de administración: Subcutáneo (SC) o Intravenoso (IV) solo como infusión continua.

Interacciones: La administración concomitante de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto la C_{máx} como el AUC) a treprostinilo.

La administración concomitante de un inductor de la enzima CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición a treprostinilo. El aumento de la exposición es probable que aumente los acontecimientos adversos asociados a la administración de treprostinilo, mientras que la reducción de la exposición probablemente reduzca la efectividad clínica.

Efectos adversos: Reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 3 %) descritas en estudios clínicos con Remodulin: Dolor y reacción en el punto de infusión subcutánea, cefalea, diarrea, náuseas, dolor mandibular, vasodilatación, vértigo, edema, prurito e hipotensión arterial.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N60

Asimismo, el interesado debe ajustar la Información para Prescribir con la información aprobada en este concepto.

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.1.2. TIVICAY®

Expediente : 20065736
Radicado : 2013092850
Fecha : 20/08/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operations UK Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de dolutegravir.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 12 años de edad

Contraindicaciones: Tivicay está contraindicado en combinación con dofetilide.

Tivicay está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo Tivicay, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Tivicay y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El retraso para suspender el tratamiento con Tivicay u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con Tivicay. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co-infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en Dolutegravir en pacientes co-infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Tivicay o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV.

Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Transmisión de la infección:

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Tivicay, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay.

No se recomienda la coadministración de Tivicay con etravirina (ETV) a menos que el paciente también esté recibiendo atazanavir + ritonavir (ATV+RTV), lopinavir + ritonavir (LPV+RTV) o darunavir + ritonavir (DRV+RTV) concomitantes.

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina. Tivicay no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con la administración de TIVICAY. Los sujetos deben ser monitoreados durante el tratamiento, y puede ser necesario ajustar la dosis de metformina.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

El tratamiento con Tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV. Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar Tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de TIVICAY es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de TIVICAY en niños y adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

No existen suficientes datos sobre seguridad y eficacia disponibles como para recomendar una dosis de TIVICAY en niños menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg.

Ancianos

Existen datos disponibles limitados sobre el uso de Tivicay en pacientes de 65 años y mayores.

Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL /min, que no estén en diálisis). No existen datos disponibles sobre sujetos sometidos a hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C).

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No existen datos acerca de los efectos de Tivicay sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de Dolutegravir sobre la fertilidad en machos y hembras.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Tivicay en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de Tivicay sobre el embarazo en humanos.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se demostró que Dolutegravir cruza la placenta. Tivicay debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos, para evitar la transmisión del HIV. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Se espera que Dolutegravir se secrete en la leche humana en base a los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Efecto de Dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes:

In vitro, Dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 o MRP2. In vitro, Dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

In vivo, Dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4.

En base a estos datos, no se espera que Tivicay afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej.,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, Dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: Tenofovir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, telaprevir, y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinil estradiol.

In vitro, Dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2). En base a esta observación, Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 (dofetilide, metformina).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir:

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La coadministración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de Dolutegravir.

Efavirenz, nevirapine, rifampicina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de Tivicay a 50 mg dos veces al día. Etravirine también disminuyó las concentraciones plasmáticas, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la co-administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir cuando se co-administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de Tivicay. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico cuando se administren estas combinaciones en pacientes resistentes a INI.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir. Tenofovir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de Dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de Tivicay cuando se co-administra con estos fármacos.

Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Efectos Adversos:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Hipersensibilidad (<i>ver Advertencias y precauciones</i>)
	Poco comunes	Síndrome de reconstitución inmune (<i>ver Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
	Comunes	Sueños anormales
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Poco comunes	Dolor abdominal
	Poco comunes	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con Tivicay, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -53 $\mu\text{mol/L}$ a 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento.

Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de Dolutegravir y Raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre Dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Con el tratamiento con Dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica:

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (12 a menos de 18 años de edad) no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Co-infección con Hepatitis B o C:

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co-infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN).

En general, el perfil de seguridad en pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co-infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co-infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co-infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con TIVICAY, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti-hepatitis B fue suspendido.

Datos post comercialización

No existen datos disponibles.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Declarar la molécula DOLUTEGRAVIR como nueva entidad química y protección de datos según decreto 2085 de 2002.
- Asignación de norma farmacológica.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de inserto versión GDS02/IPI02 de fecha 14 de Junio de 2013.
- Aprobación de información para prescribir versión GDS02/IPI02 de fecha 14 de Junio de 2013.
- Asignación de condición de venta.

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

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de dolutegravir.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en mayores de 18 años de edad.

Contraindicaciones: Tivicay[®] está contraindicado en combinación con dofetilide.

Tivicay[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo Tivicay[®], las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Tivicay[®] y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado.

El retraso para suspender el tratamiento con Tivicay[®] u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pone en riesgo la vida.

Síndrome de reconstitución inmune

Pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa, al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), pueden presentar una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre. Sin embargo, en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento; algunas veces, con una presentación atípica.

Al momento de iniciar el tratamiento con Tivicay[®], se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en estos pacientes. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) cuando se inicia un tratamiento basado en Dolutegravir en pacientes co-infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Tivicay[®] o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Transmisión de la infección:

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Tivicay[®], eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay[®], o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay[®].

No se recomienda la coadministración de Tivicay[®] con etravirina (ETV) a menos que el paciente también esté recibiendo atazanavir + ritonavir (ATV+RTV), lopinavir + ritonavir (LPV+RTV) o darunavir + ritonavir (DRV+RTV) concomitantes.

La dosis recomendada de Tivicay[®] es de 50 mg, dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina.

Tivicay[®] no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay[®] 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Las concentraciones de metformina pueden aumentar con la administración de Tivicay[®]. Los sujetos deben ser monitoreados durante el tratamiento y puede ser necesario ajustar la dosis de metformina.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

El tratamiento con Tivicay[®] debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV. Tivicay[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Modo de administración

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adultos

**Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa
La dosis recomendada de Tivicay[®] es de 50 mg una vez al día.**

**Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa
(documentada o sospechada clínicamente)**

**La dosis recomendada de Tivicay[®] es de 50 mg dos veces al día. La
decisión para usar Tivicay[®] en tales pacientes debe basarse en el patrón
de resistencia a la integrasa.**

Adolescentes

**No existen suficientes datos para recomendar una dosis de Tivicay[®] en
niños y adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de
18 años de edad.**

Ancianos

**Existen datos disponibles limitados sobre el uso de Tivicay[®] en pacientes
de 65 años y mayores.**

**Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran
una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más
jóvenes.**

Insuficiencia renal

**No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve,
moderada o severa (depuración de creatinina (CrCl) <30 mL /min, que no
estén en diálisis). No existen datos disponibles sobre sujetos sometidos a
hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias en la farmacocinética en
esta población.**

Insuficiencia hepática

**No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática
leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No existen datos disponibles
en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh grado C).**

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No existen datos acerca de los efectos de Tivicay[®] sobre la fertilidad en hombres y mujeres. Los estudios en animales no indican efectos de Dolutegravir sobre la fertilidad en machos y hembras.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados de Tivicay[®] en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de Tivicay[®] sobre el embarazo en humanos.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se demostró que Dolutegravir cruza la placenta. Tivicay[®] debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio esperado justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia:

Los expertos en salud recomiendan que siempre que sea posible, las mujeres infectadas con HIV no lacten a sus hijos, para evitar la transmisión del HIV. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Se espera que Dolutegravir se secrete en la leche humana en base a los datos en animales, aunque esto no ha sido confirmado en humanos.

Vía de Administración: Oral

Interacciones:

Efecto de Dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes:

In vitro, Dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve (IC₅₀ > 50 µM) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 o MRP2. In vitro, Dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

In vivo, Dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En base a estos datos, no se espera que Tivicay afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, Dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: Tenofovir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, telaprevir, y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinil estradiol.

In vitro, Dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2). En base a esta observación, Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 (dofetilide, metformina).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir:

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de Dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de Tivicay®.

La coadministración de Tivicay® y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de Dolutegravir.

Efavirenz, nevirapine, rifampicina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de Tivicay® a 50 mg dos veces al día. Etravirine también disminuyó las concentraciones plasmáticas, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la coadministración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Dolutegravir cuando se co-administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pero no requiere un ajuste de la dosis de Tivicay[®]. Se debe tener precaución y se recomienda el monitoreo clínico cuando se administren estas combinaciones en pacientes resistentes a INI.

Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de Dolutegravir. Tenofovir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutin y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de Dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de Tivicay[®] cuando se co-administra con estos fármacos.

Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Efectos Adversos:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 2 Reacciones adversas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Hipersensibilidad (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
	Poco comunes	Síndrome de reconstitución inmune (ver <i>Advertencias y precauciones</i>)
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
	Comunes	Sueños anormales
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Poco comunes	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	Poco comunes	Malestar abdominal
	Poco comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con Tivicay[®], los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -53 $\mu\text{mol/L}$ a 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento.

Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de Dolutegravir y Raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre Dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Con el tratamiento con Dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica:

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (12 a menos de 18 años de edad) no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Co-infección con Hepatitis B o C:

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co-infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN).

En general, el perfil de seguridad en pacientes co-infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co-infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co-infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co-infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con TIVICAY, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti-hepatitis B fue suspendido.

Datos post comercialización

No existen datos disponibles.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Asimismo, la Sala recomienda declarar el principio activo dolutegravir como nueva entidad química.

La Sala no recomienda aprobar el uso del producto de la referencia en el grupo etario de 12 a 18 años, por cuanto la información clínica presentada es insuficiente en casuística y es muy limitada para evaluar la seguridad y eficacia en este grupo etario.

Por último el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de eliminar lo referente al grupo etario de 12 a 18 años en las indicaciones y posología, 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.

3.1.1.3. REASANZ™

Expediente : 20065112
Radicado : 2013086265/13068448
Fecha : 02/08/2013
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis Pharma Stein AG

Composición: Cada vial de 3,5 mL contiene 3,5 mg de serelaxina.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Reasanz está indicado para el tratamiento de la falla cardíaca aguda.

Reasanz puede reducir el riesgo de empeoramiento y mejorar los signos y síntomas de la falla cardíaca aguda.

Contraindicaciones: Choque (síndrome de insuficiencia cardiocirculatoria aguda), con independencia de su etiología.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones y Advertencias:

Disminuciones de la tensión arterial:

Debido al riesgo de hipotensión, debe vigilarse regularmente la tensión arterial durante la administración de Reasanz. Se han observado disminuciones de la tensión arterial, algunas de las cuales fueron comunicadas como hipotensión, durante la infusión de Reasanz. Tales disminuciones eran mayormente asintomáticas. Si la tensión arterial sistólica disminuye en más de 40 mmHg con respecto a los valores preterapéuticos, pero sigue siendo igual o mayor que 100 mmHg, la velocidad de infusión debe reducirse en un 50%.

Si la tensión arterial sistólica desciende por debajo de 100 mmHg, debe interrumpirse la infusión de Reasanz. Como sucede en la práctica clínica, se debe tener precaución a la hora de administrar Reasanz junto con vasodilatadores o agentes que reduzcan la tensión arterial.

Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo:

Reasanz no debe utilizarse en pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis grave de la válvula aórtica, miocardiopatía obstructiva).

Disfunción renal:

No se ha estudiado el uso de Reasanz en pacientes con disfunción renal grave (FGe <30 ml/min/1,73 m²). Dicho uso solo se tomará en consideración cuando el posible beneficio del tratamiento con Reasanz justifique los riesgos del mismo.

Dosificación y Grupo Etario:

Sólo para uso hospitalario.

Sólo para uso intravenoso. Diluir antes de su administración.

Población destinataria general

Reasanz está concebido para utilizarse en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda (ICA) que presentan disnea de reposo o de mínimo esfuerzo, tensión arterial entre normal y alta, e insuficiencia renal entre leve y moderada. Debe administrarse junto con un tratamiento de referencia que incluya diuréticos de asa.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Antes de administrar Reasanz, la tensión arterial sistólica debe ser superior a 125 mmHg.

Instrucciones de administración:

Reasanz debe administrarse en infusión intravenosa durante 48 horas y en una cantidad que depende del peso corporal del paciente. Es necesario administrar dos infusiones consecutivas, cada una de 24 horas de duración, a una velocidad de infusión constante de 10 ml/hora. El volumen de Reasanz requerido para preparar cada infusión de 24 horas debe calcularse a partir del esquema siguiente:

Peso corporal real del paciente (kg)	Reasanz (mg)	Volumen de Reasanz que debe añadirse a 250 ml de solución glucosada estéril al 5% (p/v) para la infusión de 24 horas
40-59 kg	2,0 mg	2,0 ml
60-74 kg	3,0 mg	3,0 ml
75-114 kg	3,5 mg	3,5 ml
115-160 kg	5,5 mg	5,5 ml (se necesitan 2 viales)

Cualquier solución del vial que no haya sido utilizada debe desecharse.

Para más información sobre las instrucciones de uso y manipulación de Reasanz.

Ajuste de la dosis:

Durante el tratamiento con Reasanz, es necesario controlar periódicamente la tensión arterial. Si la tensión arterial sistólica disminuye en más de 40 mmHg con respecto a los valores preterapéuticos, pero sigue siendo igual o mayor que 100 mmHg, la velocidad de infusión debe reducirse en un 50%. Si la tensión arterial sistólica desciende por debajo de 100 mmHg, debe suspenderse definitivamente la infusión de Reasanz.

Tensión arterial sistólica durante la infusión:*	Ajustes del tratamiento con Reasanz
Disminuye en > 40 mmHg con respecto a las cifras preterapéuticas, pero permanece \geq 100 mmHg	Reducir en un 50% la velocidad de infusión de Reasanz durante el resto del período de infusión de 48 horas (es decir, reducir de 10 ml/h a 5 ml/h)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

<100 mmHg

Interrumpir la infusión de Reasanz

* Estas cifras de tensión arterial deben confirmarse mediante dos mediciones realizadas con 15 minutos de separación entre ambas

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (filtración glomerular estimada [FGe] entre 30 y 75 ml/min/1,73 m²).

No se ha estudiado el uso de Reasanz en pacientes con disfunción renal grave (FGe <30 ml/min/1,73 m²). El uso en pacientes con disfunción renal grave solo se tomará en consideración cuando el posible beneficio del tratamiento con Reasanz justifique los riesgos del mismo.

Disfunción hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos:

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos. No se ha confirmado la eficacia ni la seguridad de este producto en estos pacientes.

Edad, sexo biológico y origen étnico

No es necesario ajustar la dosis según la edad, el sexo o el origen étnico del paciente.

Vía de Administración: Sólo para uso intravenoso

Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con la serelaxina.

Efectos de otros fármacos sobre la serelaxina

En los ensayos clínicos, la coadministración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona, digoxina,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

antagonistas del calcio y vasodilatadores o inodilatadores no alteró de forma clínicamente significativa la depuración de la serelaxina.

Efectos de la serelaxina sobre otros fármacos

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica para investigar si la serelaxina afecta la farmacocinética de otros fármacos. No existen indicios de interacciones con el sistema enzimático del citocromo P450, de modo que cabe esperar que el potencial de interacción farmacológica sea mínimo.

Efectos Adversos: Resumen del perfil toxicológico

La base de datos de seguridad incluye los datos de 737 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que recibieron una infusión de Reasanz en dosis de hasta 250 µg/kg/día durante 48 horas en ensayos clínicos comparativos con placebo.

Un total de 610 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda recibieron Reasanz según la pauta de administración recomendada.

En los pacientes tratados con Reasanz se registró una incidencia de acontecimientos adversos menor (49,5%) que en los que recibieron el placebo (54,5%). Los acontecimientos adversos eran generalmente leves o moderados. Pocos pacientes tratados con Reasanz (5,4%) o con el placebo (4,0%) dejaron de recibir la infusión a causa de acontecimientos adversos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

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

Tabla3: Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos⁽¹⁾

Reacciones adversas	Reasanz N=610	Placebo N=631	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares			
Hipotensión arterial	3,3%	2,1%	Frecuente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(1) ensayos clínicos comparativos con placebo (Pre-RELAX-AHF y RELAX-AHF).

Magnitudes de laboratorio:

En los ensayos clínicos comparativos, no se observaron alteraciones clínicamente significativas, atribuibles a Reasanz, en las magnitudes de laboratorio (electrolitos, pruebas de la función hepática, glucosa).

Los datos de seguridad conjuntos de los estudios Pre-RELAX-AHF y RELAX-AHF revelaron que un número mayor de pacientes del grupo de Reasanz que del placebo presentaron disminuciones >20% en las cifras de hemoglobina (1,5% frente a 0,6%), hematocrito (1,6% frente a 0,6%) y eritrocitos (1,1% frente a 0,6%) dos semanas después del tratamiento. Estas variaciones no se consideraron clínicamente significativas.

Disminuciones de la tensión arterial sistólica que requieren un ajuste de la dosis

En el estudio RELAX-AHF, las disminuciones confirmadas de la tensión arterial sistólica (ya sean reducciones de más de 40 mmHg con respecto a los valores preterapéuticos o bien descensos por debajo de 100 mmHg) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Reasanz (29,4%) que en los que recibieron el placebo (18,1%). La mayoría ocurrió entre 13 y 17 horas después del inicio de la infusión de Reasanz. Por lo general (en el 84,4% de los casos), se resolvían tras ajustar la velocidad de infusión o interrumpir la infusión. Sólo el 12% de las disminuciones observadas en el grupo de Reasanz necesitaron un tratamiento adicional; casi siempre se trataron con líquidos intravenosos y rara vez fue necesario suministrar cardiotónicos o apoyo mecánico.

Inmunogenia:

De los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que recibieron una infusión intravenosa continua del producto durante 48 horas (se analizaron 593 pacientes), solamente uno presentó anticuerpos antiserelaxínicos no neutralizantes. No se ha estudiado la administración intravenosa repetida de Reasanz a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

En estudios clínicos comparativos realizados en otras poblaciones de pacientes que recibieron Reasanz en infusión subcutánea continua durante por lo menos 2 semanas, se detectaron anticuerpos antiserelaxínicos en el 43% de los pacientes. Las concentraciones estacionarias de serelaxina (Reasanz) de los

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes que tenían anticuerpos antiserelaxínicos eran entre 1,8 y 3,7 veces mayores que las de los sujetos que no tenían dichos anticuerpos, pero eso no afectó la inocuidad del producto. Los anticuerpos no fueron neutralizantes cuando se los analizó en un ensayo in vitro.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: N.A.

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 y aprobación de la nueva entidad química y concentración.
- Clasificación de Seralaxina como nueva entidad química y protección de los datos de prueba conforme con el Decreto 2085 de 2002 y la circular externa DG005-03.
- Aprobación de indicaciones.
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Prospecto internacional versión 21 de junio de 2013
- Declaración sucinta 21 de junio de 2013

Adicionalmente mediante radicado 13068448 el interesado presenta alcance en el sentido de armonizar la redacción de la indicación inicialmente propuesta, con la redacción sometida ante la FDA y la EMA, así:

Indicación armonizada:

Reasanz esta indicado para el tratamiento de la falla cardiaca aguda, incluyendo la reducción de la tasa de empeoramiento de la falla cardiaca, en adultos con presión arterial normal a elevada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales comparativos con otros medicamentos empleados en la insuficiencia cardiaca aguda, que permitan determinar la verdadera utilidad del producto en cuanto a su efectividad y seguridad.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.1.4. **NEUROACTIL®**

Expediente : 20055907
Radicado : 2012137776 / 2013086617
Fecha : 05/08/2013
Interesado : Laboratorios Bago de Colombia Ltda.
Fabricante : Laboratorios Bago S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene L-acetilcarnitina (como L-acetilcarnitina clorhidrato) 500 mg.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Coadyuvante en los trastornos cognitivos leves primarios y secundarios a vasculopatía cerebral. Neuropatía diabética.

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

Precauciones y Advertencias:

La administración de Neuroactil por vía oral no requiere Precauciones especiales en el uso. Si bien en los estudios en animales no se ha demostrado ningún efecto teratogénico, es recomendable no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo y durante la lactancia, salvo en caso de absoluta necesidad y bajo control directo del médico.

La administración de Neuroactil no presenta riesgo de acostumbamiento o dependencia. La L-acetilcarnitina no provoca ningún efecto negativo sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias peligrosas. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes convulsivos.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación para adultos, se aconseja:

0,5 a 1,5 g diarios, fraccionados en 2 a 3 tomas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No hubo informes de interacciones con la administración simultánea de otros fármacos.

Efectos Adversos: El medicamento es generalmente bien tolerado. Se han señalado casos esporádicos de excitación leve que remiten rápidamente con la disminución de la dosis. En raras ocasiones pueden presentarse trastornos digestivos leves como ardor epigástrico e incremento del apetito. Las erupciones cutáneas son poco frecuentes y deben ser interpretadas como hipersensibilidad al producto.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto para mayor estudio por parte de los comisionados

3.1.1.5. DAGLA®

Expediente : 20057138
Radicado : 2012148754 / 2013092416
Fecha : 16/08/2013
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de clorhidrato de itoprida equivalente a 45.4 mg de itoprida.

Forma farmacéutica: Tabletas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Procinético indicado en el tratamiento de pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal, favoreciendo el vaciado gástrico.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación intestinal, pacientes con hiperprolactinemia y en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. No se use en menores de 12 años.

Precauciones: El uso de Dagla en pacientes geriátricos requiere de estrecha valoración del estado de salud del paciente para evaluar el riesgo/beneficio y la necesidad de ajustar las dosis o suspender el tratamiento.

Advertencias: Ninguna conocida.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir versión 20/07/2009.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2013, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de clorhidrato de itoprida equivalente a 45.4 mg de itoprida.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Procinético indicado en el tratamiento de pacientes con trastornos de la motilidad gastrointestinal, favoreciendo el vaciado gástrico.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación intestinal, pacientes con

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hiperprolactinemia y en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. No se use en menores de 12 años.

Precauciones: El uso de Dagla® en pacientes geriátricos requiere de estrecha valoración del estado de salud del paciente para evaluar el riesgo/beneficio y la necesidad de ajustar las dosis o suspender el tratamiento.

Norma Farmacológica: 8.1.4.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión 20/07/2009 para el producto de la referencia.

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

3.1.1.6. GAZYVA®

Expediente : 20065694
Radicado : 2013092346
Fecha : 16/08/2013
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada 40 mL contiene 1000mg de obinutuzumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y Advertencias: Debe registrarse (o identificarse) claramente en

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI):

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) observadas con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Gazyva fueron reacciones relacionadas con la infusión, que se produjeron fundamentalmente durante la primera infusión. Entre los pacientes que recibieron el primer tratamiento del ciclo 1 repartido en dos días, se observó una tendencia hacia una menor incidencia de RRI de cualquier grado y de grado 3 o 4. La incidencia y la gravedad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron considerablemente con las infusiones posteriores; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante la segunda y las siguientes administraciones de Gazyva.

En la mayoría de los pacientes, las RRI fueron de grado leve o moderado y se pudieron tratar ralentizando o suspendiendo transitoriamente la primera infusión, pero también se han notificado RRI graves y potencialmente mortales que obligaron a instaurar tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas medidas por la IgE (p. ej., la anafilaxia). Los pacientes con una gran carga tumoral (es decir, unas altas cifras de linfocitos periféricos en la LLC ($>25 \times 10^9/l$)) pueden tener mayor riesgo de RRI graves.

Si el paciente presenta una RRI, las medidas relativas a la infusión dependerán del grado de la reacción. Si la RRI es de grado 4, se dejará de administrar la infusión y se suspenderá definitivamente. Si la RRI es de grado 3, se suspenderá transitoriamente la infusión y se administrará la medicación pertinente para tratar los síntomas. En las RRI de grado 1 o 2 se ralentizará la infusión y se tratarán los síntomas según proceda. Una vez que los síntomas hayan remitido, y salvo en el caso de las RRI de grado 4, se podrá reanudar la infusión a una velocidad no superior a la mitad de la que se estaba utilizando cuando apareció la reacción, y si no reaparece la misma reacción adversa y con la misma gravedad, se puede volver a aumentar escalonadamente la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos correspondientes a la dosis del tratamiento. Si el paciente no toleró bien la velocidad de infusión anterior, deberán seguirse las instrucciones correspondientes a la velocidad de infusión de los días 1 y 2 del ciclo 1.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes no deberán recibir más infusiones de Gazyva si presentan:

- Síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales
- Una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal)
- Un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada/recurrente) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos o pulmonares preexistentes durante toda la infusión y el periodo posterior a ella. Puede aparecer hipotensión durante las infusiones intravenosas de Gazyva, por lo que debe estudiarse la conveniencia de suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de comenzar cada infusión de Gazyva y no volver a administrarlos hasta una hora después de terminarla. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, deberán sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensiva.

Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas la anafilaxia:

Puede ser difícil distinguir una reacción de hipersensibilidad de una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, se han descrito reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Gazyva. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión (p. ej., los síntomas suelen aparecer tras una exposición anterior y muy raras veces con la primera infusión), se debe dejar de administrar la infusión y suspender el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gazyva mediada por IgE no deben recibir tratamiento con este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral (SLT):

Se han descrito casos de SLT durante el tratamiento con Gazyva. Los pacientes considerados en riesgo de sufrir un SLT [p. ej., los que presenten una gran carga tumoral o altas cifras de linfocitos circulantes ($>25 \times 10^9/l$)] deberán recibir una profilaxis adecuada de la lisis tumoral con uricostáticos (como el alopurinol) y una buena hidratación desde 12-24 horas antes de la infusión de Gazyva, como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración. Para tratar el SLT se deberá corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, vigilar la función renal y el equilibrio hidroelectrolítico, y administrar tratamiento sintomático, incluida la diálisis, si está indicado.

Neutropenia:

Durante el tratamiento con Gazyva se han descrito casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida la neutropenia febril; se debe vigilar estrechamente a estos pacientes mediante análisis de laboratorio periódicos hasta que la neutropenia remita. Si es preciso instaurar un tratamiento, deberá administrarse de acuerdo con las directrices locales y se estudiará la conveniencia de administrar factor estimulante de colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concurrente, debe instaurarse el tratamiento que proceda. También se han descrito casos de neutropenia de grado 3 o 4 de comienzo tardío (que aparecen 28 días después del final del tratamiento) y de neutropenia de grado 3 o 4 prolongada (que persisten más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

Trombocitopenia:

Durante el tratamiento con Gazyva se han observado casos de trombocitopenia de grado 3 o 4, incluidos casos agudos (que aparecen en un máximo de 24 horas después de la infusión); se debe vigilar estrechamente a estos pacientes mediante análisis de laboratorio periódicos hasta que la trombocitopenia remita. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) de conformidad con las prácticas del centro.

Empeoramiento de trastornos cardíacos preexistentes:

Se han observado arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatías de fondo que estaban recibiendo Gazyva. Estos episodios pueden aparecer en el contexto de una RRI y a veces son mortales, por lo que es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Infecciones:

No debe administrarse Gazyva en presencia de una infección activa, y se procederá con cautela al estudiar la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes. Pueden producirse infecciones graves bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con Gazyva o después de él.

Infección por el virus de la hepatitis B:

Existe la posibilidad de que, durante el tratamiento con anticuerpos anti-CD20, una hepatitis B se reactive, por lo que siempre debe realizarse una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Gazyva de conformidad con las directrices del centro. No se debe tratar con Gazyva a los pacientes con una hepatitis B en actividad. Los pacientes con serología positiva para el VHB deberán ser remitidos a un hepatólogo o un gastroenterólogo antes de comenzar el tratamiento, y se los vigilará y tratará de conformidad con directrices tales como las de la European Association of the Study of the Liver para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, entre ellos. Se debe sospechar una LMP en todo paciente que presente manifestaciones neurológicas de nueva aparición. Los síntomas de la LMP son inespecíficos y pueden variar según la región del encéfalo afectada. Son frecuentes los síntomas motores propios de lesiones de las vías corticoespinales (p. ej., debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden aparecer algunos signos o síntomas considerados «corticales» (como afasia y desorientación visuoespacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética encefálica y una punción lumbar (para determinar si el líquido cefalorraquídeo contiene ADN del virus JC). Se debe dejar de administrar el tratamiento con Gazyva mientras se esté investigando una posible LMP, y suspenderlo definitivamente si ésta se confirma. Si el

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

paciente está recibiendo también quimioterapia o un tratamiento inmunodepresor, se debe estudiar la posibilidad de suspenderlos o reducir la dosis. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Inmunización:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados tras el tratamiento con Gazyva, por lo que no se recomienda administrar vacunas de virus vivos durante el tratamiento y mientras las cifras de linfocitos B no se hayan normalizado.

Uso en poblaciones especiales

- Embarazo:

Gazyva no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los posibles beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Gazyva y los 12 meses posteriores a éste.

No se han realizado estudios en embarazadas. Un estudio de la función reproductora llevado a cabo en macacos de Java no puso de manifiesto efectos teratógenos. Sin embargo, la administración de Gazyva a hembras de macaco de Java gestantes determinó una depleción total de linfocitos B en las crías. Las cifras de linfocitos B se normalizaron y a los 6 meses del nacimiento la función inmunitaria se había restablecido.

- Lactancia:

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se aconsejará a las mujeres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Gazyva y los 12 meses posteriores a la última dosis.

Estudios llevados a cabo en animales han demostrado que Gazyva se secreta en la leche materna.

- Uso en pediatría:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en niños y adolescentes menores de 18 años.

- Uso en geriatría/pacientes ancianos:

En el estudio fundamental (pivotal), el 45% (109 de 240) de los pacientes tratados con Gazyva tenían 75 años o más (la mediana de edad era de 74 años). Entre ellos se produjeron más acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos con desenlace mortal que entre los de menos de 75 años. Se registraron unas frecuencias similares en el grupo comparativo. No se observaron diferencias significativas de la eficacia entre los pacientes de 75 años en adelante y los menores de 75 años.

- Insuficiencia renal:

En el estudio fundamental, el 29% (69 de 240) de los pacientes tratados con Gazyva presentaban una insuficiencia renal moderada (CCr <50 ml/min). Entre ellos se produjeron más acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos con desenlace mortal que entre los que tenían una CCr ≥50 ml/min. Se registraron unas frecuencias similares en el grupo comparativo.

- Insuficiencia hepática:

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación y Grupo Etario: La sustitución de Gazyva por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Gazyva debe administrarse en infusión intravenosa (I.V.) a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación disponible de inmediato y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado. La infusión de Gazyva no debe administrarse en inyección intravenosa lenta o rápida. Como vehículo de la infusión debe utilizarse una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9%.

Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (SLT):

En el caso de pacientes con cifras altas de linfocitos circulantes (>25 x 10⁹/l), se recomienda una profilaxis basada en una hidratación adecuada y en la administración de uricostáticos (como el alopurinol), que se iniciará entre 12

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

y 24 horas antes de comenzar el tratamiento con objeto de reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral.

Premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.

Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1: día 1	Todos los pacientes	Corticoesteroides por vía intravenosa ¹	La administración deberá terminar al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva.
		Analgésicos/antieméticos por vía oral ²	Se administrarán al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva.
		Antihistamínicos ³	
Ciclo 1: día 2	Todos los pacientes	Corticoesteroides por vía intravenosa ¹	La administración deberá terminar al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva.
		Analgésicos/antieméticos por vía oral ²	Se administrarán al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva.
		Antihistamínicos ³	
Ciclo 1: día 8, día 15 Ciclos 2 a 6: día 1	Pacientes que presentaron una RRI de grado 3 con la infusión anterior O Pacientes con cifras de linfocitos >25 x10 ⁹ /l antes del siguiente tratamiento	Corticoesteroides por vía intravenosa ¹	La administración deberá terminar al menos 1 hora antes de la infusión de Gazyva.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Todos los pacientes	Analgésicos/antihipertensivos por vía oral ²	Se administrarán al menos 30 minutos antes de la infusión de Gazyva.
	Pacientes que presentaron una RRI (de grado 1 o superior) con la infusión anterior	Antihistamínicos ³	

¹ 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona u 80 mg de metilprednisolona. No debe utilizarse hidrocortisona porque no se ha demostrado que reduzca las tasas de RRI.

² P. ej., 1000 mg de paracetamol.

³ P. ej., 50 mg de difenhidramina.

Posología de Gazyva asociado a clorambucilo*

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados el día 1-2, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, seguidos de 1000 mg administrados sólo el día 1 de cada ciclo posterior (ciclos 2 a 6), como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis de Gazyva que debe administrarse durante 6 ciclos de tratamiento de 28 días cada uno.

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de Gazyva	Velocidad de la infusión (en ausencia de reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad en infusiones anteriores) [†]
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Administre la infusión a razón de 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de infusión.
	Día 2	900 mg	Administre la infusión a razón de 50 mg/h. Se puede aumentar escalonadamente la velocidad de la infusión por tramos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Se puede comenzar administrando la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Día 15	1000 mg	infusión a una velocidad de 100 mg/h para luego aumentar ésta por tramos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
Ciclos 2 a 6	Día 1	1000 mg	

*Véase la información sobre la dosis de clorambucilo en 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia.

† Si se produce una reacción a la infusión, se ajustará la posología de ésta según se indica en la tabla 3

Tabla 3 Directrices para modificar la velocidad de la infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión.

Grado 4 (potencialmente mortal)	Deje de administrar la infusión y suspenda definitivamente el tratamiento.
Grado 3 (grave)	Interrumpa transitoriamente la infusión y trate los síntomas. Cuando los síntomas hayan remitido, reanude la infusión a una velocidad no superior a la mitad de la velocidad anterior (esto es, la que se estaba utilizando en el momento de producirse la RRI) y, si no aparecen síntomas de RRI, puede volver a aumentar escalonadamente la velocidad según los incrementos
Grado 1 o 2 (leve o moderada)	Reduzca la velocidad de la infusión y trate los síntomas. Cuando los síntomas hayan remitido, prosiga con la infusión y, si no aparecen síntomas de RRI, puede volver a aumentar escalonadamente la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos

Duración del tratamiento:

Seis ciclos de tratamiento, de 28 días cada uno.

Dosis retrasadas u omitidas:

Si se omite una dosis prevista de Gazyva, debe administrarse lo antes posible, sin esperar a la siguiente dosis prevista. Entre una dosis de Gazyva y la siguiente debe mantenerse el intervalo previsto (p. ej., 28 días).

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Gazyva.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas (entre ellas, las RRI) se indica en la tabla 3.

- Pautas posológicas especiales:

Niños

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en niños y adolescentes menores de 18 años.

Ancianos

No se necesitan ajustes posológicos en los pacientes ancianos

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina [CCr] >30 ml/min). No se ha estudiado la administración de Gazyva en pacientes con una CCr ≤30 ml/min

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de Administración: Infusión intravenosa (I.V.)

Interacciones: No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que el paciente esté recibiendo.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas al medicamento (RAM) descritas en este apartado se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento correspondientes al ensayo clínico fundamental BO21004/CLL11, en el que se comparó la administración de Gazyva y clorambucilo con la de clorambucilo solo. El 81% de los pacientes tratados con Gazyva y clorambucilo recibieron los 6 ciclos de tratamiento, frente al 67% de los pacientes del grupo del clorambucilo solo.

En la tabla 4 se resumen las RAM cuya incidencia fue mayor (diferencia ≥2%) entre los pacientes que recibieron Gazyva y clorambucilo que entre los que sólo recibieron clorambucilo.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tabla 4 Resumen de las RAM cuya incidencia fue mayor (diferencia $\geq 2\%$) entre los pacientes tratados con Gazyva y clorambucilo que entre los tratados sólo con clorambucilo*

RAM (MedDRA) Por órganos y sistemas	Todos los grados (%)		Grados 3 a 5 [†] (%)	
	Clorambucilo n = 116	Gazyva + clorambucilo n = 240	Clorambucilo n = 116	Gazyva + clorambucilo n = 240
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacciones relacionadas con la infusión	N.P.	68,8	N.P.	21,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	18,1	40,0	15,5	34,2
Trombocitopenia	6,9	15,0	3,4	10,8
Leucopenia	0	6,7	0	5,4
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	2,6	4,6	<1	1,3
Herpes oral	<1	3,3	0	0
Rinitis	<1	2,1	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	6,9	10,4	0	<1

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6,9	9,6	<1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	<1	4,2	0	1,7
Hiperuricemia	0	3,3	0	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	2,6	4,6	<1	<1
Dolor de espalda	<1	4,6	0	<1
Dolor torácico musculoesquelético	0	2,1	0	<1
Exploraciones complementarias				
Recuento disminuido de leucocitos	<1	2,1	0	2,1
Recuento disminuido de neutrófilos	0	2,1	0	2,1
Peso aumentado	0	2,1	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	11,2	10,4	<1	2,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	0	2,1	0	0

* En todos los grados o en grado 3 a 5.

- Más información sobre algunas reacciones adversas medicamentosas:

Reacciones relacionadas con la infusión: La incidencia de reacciones
Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

relacionadas con la infusión (RRI) (término específicamente notificado por los investigadores) fue del 69% con la primera infusión (en el 21% de los pacientes se produjo una RRI de grado 3 o 4 y el 8% presentó una reacción que obligó a suspender el tratamiento). Entre los pacientes que recibieron la dosis del día 1 del ciclo 1 repartida en dos días, se observó una tendencia hacia una menor incidencia de RRI de cualquier grado y de grado 3 o 4. La incidencia de RRI descendió considerablemente con las infusiones posteriores. No se notificó ninguna RRI de grado 3 o 4 después de las infusiones del día 1 y el día 2 del ciclo 1. Los síntomas notificados con mayor frecuencia en relación con las RRI fueron náuseas, escalofríos, hipotensión arterial, pirexia, vómitos, disnea, rubefacción, hipertensión arterial, cefalea, taquicardia y diarrea. También se han notificado síntomas respiratorios y cardíacos como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo y fibrilación auricular.

Neutropenia e infecciones: La incidencia de neutropenia fue del 40% en el grupo que recibió Gazyva y del 18% en el que sólo recibió clorambucilo; la incidencia de acontecimientos adversos graves fue del 1% y el 0%, respectivamente. La neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. La mayor incidencia de neutropenia en el grupo tratado con Gazyva no se tradujo en una mayor incidencia de infecciones [el 38% en el grupo tratado con Gazyva y el 40% en el del clorambucilo solo (se notificaron acontecimientos graves en el 10% y el 14%, respectivamente, y acontecimientos mortales en 0 y el 4%, respectivamente)]. También se notificaron casos de neutropenia prolongada (en el 2% de los pacientes tratados con Gazyva y el 10% de los que sólo recibieron clorambucilo) y de neutropenia tardía (en el 16% de los pacientes tratados con Gazyva y el 12% de los que sólo recibieron clorambucilo).

Trombocitopenia: La incidencia de trombocitopenia fue del 15% en el grupo tratado con Gazyva y del 7% en el que sólo recibió clorambucilo, y la de acontecimientos graves fue inferior al 1% y del 0%, respectivamente. No se notificaron acontecimientos mortales. El 5% de los pacientes del grupo que recibió Gazyva presentaron trombocitopenia aguda (aparecida en las 24 horas posteriores a la infusión de Gazyva).

- Información adicional sobre seguridad obtenida en ensayos clínicos

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con quimioinmunoterapia o anticuerpos anti-CD20;

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

algunos se produjeron cuando habían pasado algunos meses o incluso varios años desde el último tratamiento. Hasta la fecha se ha notificado un caso de LMP en un paciente tratado con Gazyva por un linfoma no hodgkiniano (LNH).

Empeoramiento de trastornos cardíacos preexistentes: Se han notificado episodios cardíacos mortales en pacientes tratados con Gazyva

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.
- Declarar Obinutuzumab como nueva identidad molecular.
- Aprobación de indicaciones.
- Nueva forma farmacéutica.
- Nueva concentración.
- Protección a la información según Decreto 2085 de 2002
- Aprobación de información para prescribir de fecha marzo de 2013.
- Aprobación de inserto de fecha marzo de 2013.
- Inclusión en normas farmacológicas de Obinutuzumab, su forma farmacéutica y presentación de viales 1000 mg/40mL.

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 para el producto de la referencia. Así como aclarar los siguientes aspectos con relación al estudio fase III “BO21004/CLL11” allegado:

- Si uno de los criterios de inclusión era tener una depuración de creatinina menor de 70mL/min ¿por qué el 31% de los pacientes tenía función renal normal?
- ¿Cuáles son los datos de supervivencia global a la fecha, teniendo en cuenta que la respuesta inicial a los tratamientos instaurados para LLC son notorios, pero la incidencia de recidivas es usual?

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- ¿Cómo se interpreta el resultado sobre la calidad de vida con relación al uso de Clorambucilo solo, según los datos de la supervivencia libre de progresión?

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál es la interpretación dada a los efectos adversos presentados, especialmente los relacionados con la inmunogenicidad, dada la seriedad y alta frecuencia de presentación de los mismos.

Por último, la Sala solicita allegar los resultados del estudio comparativo versus Rituximab más Clorambucilo.

3.1.1.7. FOLOTYN®

Expediente : 20055048
Radicado : 2012127831/2013093215/13068479
Fecha : 2005/05/04
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada 1 mL de solución contiene 20 mg de pralatrexato
Cada 2 mL de solución contiene 40 mg de pralatrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Folutyn es un inhibidor metabólico análogo del folato indicado para el tratamiento de adultos con linfoma periférico de linfocitos T (nodal, extranodal y leucémico/diseminado) que ha progresado después de al menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Supresión de la médula ósea manifestada mediante trombocitopenia, neutropenia y anemia: Controlar los recuentos sanguíneos y omitir y/o reducir la dosis para las toxicidades hematológicas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Mucositis: Monitorear al menos semanalmente. Si se observa mucositis \geq Grado 2, omitir y/o reducir la dosis.
- Reacciones dermatológicas: Se han presentado reacciones, incluidas reacciones fatales, que pueden progresar y aumentar la severidad con el tratamiento adicional. En los casos severos deberá controlarse estrictamente y omitir y/o reducir o interrumpir la dosis de Folutyn.
- Síndrome de lisis tumoral: Anticipar, controlar y tratar oportunamente.
- Toxicidad hepática: Controlar la toxicidad. Para anomalías de la prueba de la función hepática Grado 3 o mayor, omitir hasta que se observe la recuperación y posteriormente reducir o interrumpir el tratamiento según se requiera.
- Evitar la utilización de Folutyn en pacientes con enfermedad renal terminal e incluidos los sometidos a diálisis a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo.
- Acumulación de líquidos en tercer espacio: Se desconoce el efecto de la acumulación de líquidos en compartimientos en el tercer espacio (por ejemplo derrames pleurales, ascitis, edema periférico significativo). En los pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, antes de iniciar el tratamiento con pralatrexato deberá considerarse el drenaje del derrame. Para reducir potencialmente la toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento y la inflamación de las mucosas, se deberá instruir a los pacientes para que tomen ácido fólico y vitamina B12.
- Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres con capacidad para quedar embarazadas deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pralatrexato. Pralatrexato puede producir efectos genéticamente dañinos. Se recomienda a los hombres sexualmente maduros no concebir hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Se recomiendan medidas anticonceptivas de barrera o la abstinencia.
- Embarazo: No existen datos de la utilización de pralatrexato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Folutyn no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepción. Si se utiliza pralatrexato durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo pralatrexato, se deberá informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Fertilidad: No existe ningún dato en humanos sobre el efecto de pralatrexato sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de fertilidad en animales. Debido al potencial de los antifolatos de afectar de manera irreversible la fertilidad, deberá ofrecerse a los pacientes asesoría apropiada.
- Folutyn está contraindicado durante la lactancia
- Uso pediátrico: Los pacientes pediátricos no fueron incluidos en los estudios clínicos con Folutyn. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Folutyn en pacientes pediátricos.
- Uso Geriátrico: En el estudio de eficacia con PTCL, 36% de los pacientes (n = 40) eran de 65 o más años de edad. No se observó en los pacientes ninguna diferencia general en la eficacia de la seguridad con base en la edad (<65 años comparados con \geq 65 años). Debido a la contribución de la eliminación renal a la depuración total de pralatrexato (aproximadamente 34%), la disminución relacionada con la edad de la función renal puede conllevar a reducción de la depuración y un aumento proporcional en la exposición plasmática. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe realizarse con precaución, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos. Debido a que los pacientes ancianos pueden estar en mayor riesgo, deberá controlárseles más estrictamente. Durante la toxicidad relacionada con la exposición, deberá omitirse la dosis y realizar ajustes posteriores o interrumpir la terapia.
- Insuficiencia Hepática: No se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática la seguridad, eficacia y farmacocinética de Folutyn. Los pacientes con los siguientes valores de laboratorio fueron excluidos de los ensayos clínicos con linfoma y pralatrexato: Bilirrubina total >1,5 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 x límite superior de normalidad (ULN); y AST o ALT > 5 x ULN si hay compromiso hepático documentado con linfoma. No se puede descartar riesgo de aumento de la exposición a pralatrexato en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución cuando se administre pralatrexato a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa preexistente. Se recomienda controlar la función hepática en estos pacientes. El tratamiento con Folutyn puede producir toxicidad hepática y anomalías en las pruebas de la función hepática.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Insuficiencia Renal: La seguridad, eficacia y farmacocinética de Folutyn no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

El riesgo de toxicidad puede ser mayor cuando se administra Folutyn a pacientes con insuficiencia moderada a severa debido a la contribución de la eliminación renal (aproximadamente 34%) a la depuración general de pralatrexato. Las reacciones adversas serias, incluida NET (Necrosis Epidérmica Tóxica) y mucositis se han reportado en pacientes con ERT (Enfermedad Renal Terminal) que se someten a diálisis. Deberán controlarse los pacientes con relación a la función renal y a la toxicidad sistémica debido al aumento de la exposición al medicamento y deberá ajustarse adecuadamente la dosis. Deberá evitarse la utilización de Folutyn en pacientes con enfermedad renal terminal que se someten a diálisis a menos que los posibles beneficios justifiquen los posibles riesgos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de 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.
- Aprobación de la información para prescribir versión 10.2012/REV1.
- Dsistimiento de la solicitud de Clasificarlo como Medicamento Vital No Disponible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2013 numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 1 mL de solución contiene 20 mg de pralatrexato
Cada 2 mL de solución contiene 40 mg de pralatrexato

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Folutyn® es un inhibidor metabólico análogo del folato, indicado para el tratamiento de adultos con linfoma periférico de linfocitos T (nodal, extranodal y leucémico/disenminado) que ha progresado después de al menos una terapia previa.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Supresión de la médula ósea manifestada mediante trombocitopenia, neutropenia y anemia: Controlar los recuentos sanguíneos y omitir y/o reducir la dosis para las toxicidades hematológicas.

- **Mucositis:** Monitorear al menos semanalmente. Si se observa mucositis \geq Grado 2, omitir y/o reducir la dosis.
- **Reacciones dermatológicas:** Se han presentado reacciones, incluidas reacciones fatales, que pueden progresar y aumentar la severidad con el tratamiento adicional. En los casos severos deberá controlarse estrictamente y omitir y/o reducir o interrumpir la dosis de Folutyn®.
- **Síndrome de lisis tumoral:** Anticipar, controlar y tratar oportunamente.
- **Toxicidad hepática:** Controlar la toxicidad. Para anomalías de la prueba de la función hepática grado 3 o mayor, omitir hasta que se observe la recuperación y posteriormente reducir o interrumpir el tratamiento según se requiera.
- **Evitar la utilización de Folutyn® en pacientes con enfermedad renal terminal e incluidos los sometidos a diálisis a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo.**
- **Acumulación de líquidos en tercer espacio:** Se desconoce el efecto de la acumulación de líquidos en compartimientos en el tercer espacio (por ejemplo derrames pleurales, ascitis, edema periférico significativo). En los pacientes con líquido en el tercer espacio clínicamente significativo, antes de iniciar el tratamiento con pralatrexato deberá considerarse el drenaje del derrame. Para reducir potencialmente la toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento y la inflamación de las mucosas, se deberá instruir a los pacientes para que tomen ácido fólico y vitamina B12.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- **Anticoncepción en hombres y mujeres:** Las mujeres con capacidad para quedar embarazadas deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pralatrexato. Pralatrexato puede producir efectos genéticamente dañinos. Se recomienda a los hombres sexualmente maduros no concebir hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Se recomiendan medidas anticonceptivas de barrera o la abstinencia.
- **Embarazo:** No existen datos de la utilización de pralatrexato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Folutyn® no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticoncepción. Si se utiliza pralatrexato durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo pralatrexato, se deberá informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.
- **Fertilidad:** No existe ningún dato en humanos sobre el efecto de pralatrexato sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de fertilidad en animales. Debido al potencial de los antifolatos de afectar de manera irreversible la fertilidad, deberá ofrecerse a los pacientes asesoría apropiada.
- **Folutyn® está contraindicado durante la lactancia.**
- **Uso pediátrico:** Los pacientes pediátricos no fueron incluidos en los estudios clínicos con Folutyn®. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Folutyn® en pacientes pediátricos.
- **Uso Geriátrico:** En el estudio de eficacia con PTCL, 36% de los pacientes (n = 40) eran de 65 o más años de edad. No se observó en los pacientes ninguna diferencia general en la eficacia de la seguridad con base en la edad (<65 años comparados con ≥ 65 años). Debido a la contribución de la eliminación renal a la depuración total de pralatrexato (aproximadamente 34%), la disminución relacionada con la edad de la función renal puede conllevar a reducción de la depuración y un aumento proporcional en la exposición plasmática. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe realizarse con precaución, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos. Debido a que los pacientes ancianos pueden estar en mayor riesgo, deberá controlárseles más estrictamente. Durante la toxicidad relacionada con la exposición, deberá omitirse la dosis y realizar ajustes posteriores o interrumpir la terapia.

- **Insuficiencia Hepática:** No se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática la seguridad, eficacia y farmacocinética de Folutyn[®]. Los pacientes con los siguientes valores de laboratorio fueron excluidos de los ensayos clínicos con linfoma y pralatrexato: Bilirrubina total >1,5 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 x límite superior de normalidad (ULN); y AST o ALT > 5 x ULN si hay compromiso hepático documentado con linfoma. No se puede descartar riesgo de aumento de la exposición a pralatrexato en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución cuando se administre pralatrexato a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa preexistente. Se recomienda controlar la función hepática en estos pacientes. El tratamiento con Folutyn[®] puede producir toxicidad hepática y anomalías en las pruebas de la función hepática.
- **Insuficiencia Renal:** La seguridad, eficacia y farmacocinética de Folutyn[®] no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal.

El riesgo de toxicidad puede ser mayor cuando se administra Folutyn[®] a pacientes con insuficiencia moderada a severa debido a la contribución de la eliminación renal (aproximadamente 34%) a la depuración general de pralatrexato. Las reacciones adversas serias, incluida NET (Necrosis Epidérmica Tóxica) y mucositis se han reportado en pacientes con ERT (Enfermedad Renal Terminal) que se someten a diálisis. Deberán controlarse los pacientes con relación a la función renal y a la toxicidad sistémica debido al aumento de la exposición al medicamento y deberá ajustarse adecuadamente la dosis. Deberá evitarse la utilización de Folutyn[®] en pacientes con enfermedad renal terminal que se someten a diálisis a menos que los posibles beneficios justifiquen los posibles riesgos.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La dosis recomendada de Folutyn[®] es 30 mg/m² de superficie corporal administrados como bolo intravenoso durante 3 a 5 minutos una vez a la semana durante 6 semanas, seguidos por 1 semana de reposo farmacéutico (ciclo de tratamiento de 7 semanas).

- Antes de iniciar Folutyn[®], deberá suplementarse a los pacientes con vitamina B₁₂ (1 mg) vía intramuscular no más de 10 semanas antes de la primera dosis de pralatrexato y cada 8-10 semanas de ahí en adelante. Los pacientes deben tomar también ácido fólico (1,0-1,25 mg) vía oral o diariamente. El ácido fólico deberá iniciarse durante el periodo de 10 días antes de la primera dosis de pralatrexato y la administración deberá continuar durante todo el curso de la terapia y durante 30 días después de la última dosis de pralatrexato.

La omisión de dosis y/o reducción de la dosis a 20 mg/m² de superficie corporal podría requerirse para manejar las reacciones adversas. Las dosis omitidas no deben tomarse al final del ciclo; una vez se administre una dosis reducida, no deberá escalarse de ahí en adelante.

Vía de administración: Folutyn[®] se administra sin diluir como infusión intravenosa durante 3-5 minutos. La dosis calculada deberá extraerse asépticamente en una jeringa y administrarse vía el puerto lateral de una línea libre de flujo de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Folutyn[®] no debe administrarse a través de ninguna otra vía de administración.

Interacciones: La coadministración con probenecid u otros medicamentos que pueden afectar los sistemas transportadores relevantes (por ejemplo AINE) requiere control estricto de los signos de toxicidad sistémica. Debido a que pralatrexato fue determinado como inhibidor potente de MRP3, un transportador hepático implicado en el transporte de etoposido, teniposido y metotrexato, se recomienda precaución con la utilización concomitante de estos medicamentos con pralatrexato.

Debido a la contribución significativa de la eliminación renal (aproximadamente 34% de pralatrexato sin cambio) a la depuración general de pralatrexato, deberá tenerse precaución durante la administración concomitante de medicamentos que afecten y/o se sometan a secreción tubular renal (por ejemplo medicamentos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

antiinflamatorios no esteroides [AINE], penicilinas, omeprazol o pantoprazol) puesto que pueden reducir la depuración de pralatrexato. Además, la administración concomitante de medicamentos neurotóxicos (por ejemplo aminoglucósidos, diuréticos de asa, compuestos de platino, ciclosporina) puede producir reducción de la depuración de pralatrexato. Se ha reportado en raros casos que trimetoprim/sulfametoxazol aumentan la supresión de la médula ósea en pacientes tratados con metotrexato, presumiblemente debido al aumento del efecto antifolato. Se debe tener precaución durante la utilización concomitante de estos medicamentos con pralatrexato.

Efectos adversos: Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en un estudio clínico (PDX-008) fueron inflamación de las mucosas, mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia y anemia), síntomas gastrointestinales, (náuseas, vómito y estreñimiento), fatiga y epistaxis.

Las reacciones adversas más serias reportadas en un estudio clínico (PDX-008) fueron supresión de la médula ósea (trombocitopenia, neutropenia y anemia), inflamación de las mucosas, reacciones dermatológicas y síndrome de lisis tumoral.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 10.2012/REV1, para el producto de la referencia.

En cuanto a declaración de nueva entidad química, la Sala considera que el interesado debe sustentar la solicitud a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Por último, la Sala acusa recibo del desistimiento de la solicitud de clasificar el principio activo pralatrexato como Medicamento Vital No Disponible.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.2. PRODUCTO NUEVO

3.1.2.1. LODOTRA®

Expediente : 20055749
Radicado : 2012136036 / 2013081243 / 13081345
Fecha : 23/07/2013 y 09/25/2013
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta de crono liberación modificada contiene 1 mg de prednisona.
Cada tableta de crono liberación modificada contiene 2 mg de prednisona.
Cada tableta de crono liberación modificada contiene 5 mg de prednisona.

Forma farmacéutica: Tableta de crono liberación modificada.

Indicaciones: Terapia corticoesteroide

Contraindicaciones: Lodotra está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a prednisona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

La farmacoterapia basada en prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe estar acompañada por terapia antiinfecciosa apropiada en caso de que exista:

- Infecciones bacterianas, virales, micóticas y - Aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la inmunización con vacunas vivas.
- Antecedentes de tuberculosis (riesgo de: activación)

Debido a sus propiedades inmunosupresoras los glucocorticoides pueden inducir o agravar infecciones. Dichos pacientes deben controlarse cuidadosamente por ejemplo realizando pruebas de tuberculina. Los pacientes en riesgo especial deben recibir tratamiento tuberculostático. Además, la farmacoterapia a base de prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe acompañarse, si se requiere, por terapia apropiada en los casos que existan las siguientes condiciones:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Úlceras gastrointestinales
- Osteoporosis y osteomalacia severa,
- Hipertensión difícil de controlar
- Diabetes mellitus severa
- Trastornos psiquiátricos (también si existen antecedentes en el paciente)
- Glaucoma de ángulo estrecho y ángulo amplio
- Úlceras o lesiones en la cornea
- Colitis ulcerosa severa con perforación inminente
- Diverticulitis
- Enteroanastomosis (inmediatamente postoperación).

Lodotra no puede alcanzar la concentración sanguínea deseada de prednisona si se toma en ayunas. Por lo tanto, Lodotra debe siempre tomarse con o después de la cena para garantizar la eficacia suficiente. Además, pueden presentarse concentraciones plasmáticas bajas en 6%-7% de las dosis de Lodotra como se observa en todos los estudios farmacocinéticos y 11% en un estudio farmacocinético cuando se tomaba de acuerdo con las recomendaciones. Deberá considerarse si Lodotra no es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional.

Lodotra no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra. En caso de sustitución, terminación o interrupción prolongada del tratamiento, deberán considerarse los siguientes riesgos:

Recurrencia de la actividad de la enfermedad en caso de artritis reumatoide, insuficiencia suprarrenal aguda (especialmente en situaciones estresantes, por ejemplo durante infecciones, después de accidentes, con aumento del esfuerzo físico), síndrome de abstinencia de cortisona.

Debido a sus propiedades farmacológicas Lodotra no debe administrarse para indicaciones agudas en lugar de prednisona tabletas de liberación inmediata. Durante la utilización de Lodotra, deberá considerarse la posibilidad de aumento de la necesidad de insulina o antidiabéticos orales. Los pacientes con diabetes mellitus deben por tanto tratarse bajo control estricto. Durante el tratamiento con Lodotra, se requieren controles regulares de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión difícil de controlar.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave deben controlarse estrictamente debido al riesgo del deterioro de la condición.

El trastorno del sueño se documenta con mayor frecuencia con Lodotra que con las formulaciones de liberación inmediata convencionales las cuales se toman en la mañana. Si ocurre insomnio y no mejora, puede ser aconsejable cambiar a una formulación de liberación inmediata convencional.

Algunas enfermedades virales (varicela, sarampión) pueden tomar un curso más grave en pacientes tratados con glucocorticoides. Las personas inmunosuprimidas con infección de varicela o sarampión previa están en riesgo específico. Si dichas personas, mientras se están tratando con Lodotra, tiene contacto con personas infectadas con varicela o sarampión, deberá iniciarse un tratamiento preventivo, si así se requiere. Generalmente es posible la vacunación con vacunas inactivadas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la respuesta inmunitaria y el posterior éxito de la vacunación puede deteriorarse con dosis altas de glucocorticoides.

En caso del tratamiento prolongado con Lodotra, están indicados seguimientos médicos regulares (incluidos exámenes oftalmológicos a intervalos de tres meses); es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional. Lodotra no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra. Si comparativamente se administran dosis altas, debe garantizarse el suministro suficiente de suplementos de potasio y restricción de sodio y deberán controlarse las concentraciones séricas de potasio. Si durante el tratamiento con Lodotra, altos niveles de esfuerzo físico son causados por algunos eventos (accidentes, procedimiento quirúrgico, etc), podría necesitarse aumento temporal de la dosis.

Dependiendo de la duración del tratamiento y la posología utilizada, debe esperarse un impacto negativo sobre el metabolismo del calcio. Por tanto, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis y es particularmente importante si otros factores de riesgo están presentes (incluida predisposición familiar, edad avanzada, estado postmenopáusico, consumo insuficiente de proteína y calcio, exceso de tabaco, exceso de consumo de alcohol, así como poca actividad física). La Profilaxis se basa en el suministro suficiente de calcio y vitamina D y adecuada actividad física. En los casos de osteoporosis preexistentes deberá considerarse tratamiento adicional.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El medicamento contiene monohidrato de lactosa.

Reacciones adversas: La frecuencia de severidad de los efectos indeseables listados a continuación depende de la dosis y la duración del tratamiento. En el intervalo de dosis recomendada para Lodotra (terapia de corticoides de dosis baja con dosis diarias que varían entre 1 a 10 mg), los efectos secundarios listados ocurren con menos frecuencia con menor severidad en comparación con las dosis mayores a 10 mg. Los siguientes efectos indeseables pueden ocurrir dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuentes: Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia, policitemia

Trastornos del sistema inmunitario:

Frecuentes: Reducción de las defensas inmunitarias, enmascaramiento de infecciones, exacerbación de infecciones latentes

Raros: Reacciones alérgicas

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: Supresión suprarrenal e inducción del síndrome de Cushing (síntomas típicos: cara de media luna, obesidad corporal mayor y pletora)

Raros: Alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, impotencia), alteración de la función de la tiroides.

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

Frecuentes: Retención de sodio con edema, aumento de la eliminación de potasio (precaución: arritmias), aumento del apetito y aumento de peso, reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Insomnio

Raros: Depresión, irritabilidad, euforia, aumento de los impulsos, psicosis

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea

Raros: Hipertensión intracraneal, manifestación de epilepsia latente y aumento de la predisposición a desarrollar crisis epilépticas en casos de epilepsia manifiesta.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Cataratas, especialmente con opacidad subcapsular posterior, glaucoma.

Raros: Agravamiento de los síntomas asociados con úlcera en la cornea, estimulación de inflamaciones virales, fúngicas y bacterianas oculares.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipertensión, aumento del riesgo de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (además como síndrome de abstinencia después de terapia prolongada)

Trastornos de las vías gastrointestinales:

Poco frecuentes (AINE concomitante): Ulceraciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales

Raros: Pancreatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: Estrías rubra, atrofia telangiectasia, aumento de la fragilidad capilar, petequia, equimosis

Poco frecuentes: Hipertrichosis, acné por esteroides, cicatrización tardía de las heridas, dermatitis seudorosácea (Perioral), cambios en la pigmentación de la piel

Raros: Reacciones de Hipersensibilidad, por ejemplo exantema medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: Atrofia y debilidad muscular, osteoporosis (relacionada con la dosis puede ocurrir aún con el uso a corto plazo)

Raro: Osteonecrosis aséptica (de la cabeza humeral y femoral)

Dosificación y grupo etario: La dosis apropiada depende de la severidad de la condición y la respuesta individual del paciente. En general, para inicio de la terapia se recomienda 10 mg de prednisona. En algunos casos, podría requerirse una dosis inicial más alta (por ejemplo 15 o 20 mg de prednisona).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dependiendo de los síntomas clínicos y de la respuesta del paciente, la dosis inicial puede reducirse en pasos hasta una dosis de mantenimiento menor.

Cuando se cambie desde el régimen estándar (Administración de glucocorticoides en las mañanas) a Lodotra administrada al momento de ir a la cama (aproximadamente 10 de la noche), deberá mantenerse la misma dosis (en mg equivalentes de prednisona). Después del cambio, la dosis puede ajustarse de acuerdo con la situación clínica. Para tratamiento prolongado de la artritis reumatoide, la dosis individual de hasta 10 mg de prednisona al día debe ajustarse de acuerdo con la severidad del curso de la enfermedad.

Dependiendo del resultado del tratamiento, la dosis puede reducirse en pasos de 1 mg cada 2 – 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento apropiada.

Para interrumpir el tratamiento con Lodotra, la dosis debe reducirse en pasos de 1 mg cada 2 - 4 semanas y, si es necesario, con control de los parámetros del eje hipófito-suprarrenal.

Debido a los datos insuficientes sobre tolerabilidad y eficacia, no se recomienda la utilización en niños y adolescentes

En pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática dosis comparativamente bajas pueden ser suficientes o podría requerirse una disminución de la dosis.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Glucósidos cardíacos: El efecto de los glucósidos puede aumentar por la deficiencia de potasio.

Saluréticos/laxantes: Se aumenta la eliminación del potasio.

Antidiabéticos: El efecto de reducción de azúcar en la sangre puede reducirse.

Derivados cumarínicos: La eficacia de los anticoagulantes comarínicos puede reducirse o aumentarse.

Antiinflamatorios no esteroides/antireumáticos, salicilatos e indometacina: El riesgo de hemorragias gastrointestinales puede aumentarse.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede prolongarse la relajación.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Atropina y otros anticolinérgicos: El uso concurrente de Lodotra puede producir aumentos adicionales en la presión intraocular.

Praziquantel: Los glucocorticoides pueden disminuir las concentraciones de praziquantel en la sangre.

Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: Existe aumento del riesgo de ocurrencia de miopatías, cardiomiopatías.

Somatropina: Puede reducirse la eficacia de la somatropina.

Estrógenos (por ejemplo anticonceptivos orales): Puede aumentar la eficacia de los glucocorticoides.

Alcohol: La inhibición del metabolismo de los glucocorticoides es posible.

Rifampicina, fenitoina, barbituratos, bupropión y primidona: Puede reducirse la eficacia de los glucocorticoides.

Ciclosporina: Se aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina. Existe el riesgo de aumento de crisis epilépticas.

Anfotericina B: Puede aumentarse el riesgo de hipocalcemia.

Ciclofosfamida: Los efectos de la ciclofosfamida pueden aumentarse.

Inhibidores de ECA: Aumento en el riesgo de cambios en el recuento sanguíneo.

Antiácidos de aluminio y magnesio: Se reduce la absorción de los glucocorticoides. Sin embargo, debido al mecanismo de liberación prologando de Lodotra es improbable una interacción entre prednisona y antiácidos de aluminio/magnesio.

Impacto sobre los métodos diagnósticos: Las reacciones cutáneas causadas por pruebas de alergia pueden suprimirse. Puede reducirse el aumento de la TSH después de la administración de protirelina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 1 mg, 2 mg y 5 mg.

- Evaluación Farmacológica.
- Información para Prescribir versión 10.2012/REV 1.

Mediante alcance 13081345 el interesado presenta alcance al radicado de la referencia con el fin de allegar la información para prescribir versión 07.2013/REV.2 la cual se ha actualizado en:

Sección	Antes	Ahora
Posología y Grupo etario	Se recomienda en general, para la iniciación de la terapia con 10 mg de prednisona	Se recomienda en general, para la iniciación de la terapia con 5-10 mg de prednisona
Efectos Adversos		Se adiciona el texto “No conocidos: Lipomatosis epidural, epicárdica o mediastinal reversible” en los trastornos del metabolismo y nutricionales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2013, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia en las concentraciones de 1 mg, 2 mg y 5 mg, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta de crono liberación modificada contiene 1 mg de prednisona.

Cada tableta de crono liberación modificada contiene 2 mg de prednisona.

Cada tableta de crono liberación modificada contiene 5 mg de prednisona.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Tableta de crono liberación modificada.

Indicaciones: Terapia corticoesteroide.

Contraindicaciones: Lodotra[®] está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a prednisona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

La farmacoterapia basada en prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe estar acompañada por terapia antiinfecciosa apropiada en caso de que exista:

- Infecciones bacterianas, virales, micóticas y aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la inmunización con vacunas vivas.
- Antecedentes de tuberculosis (riesgo de activación)

Debido a sus propiedades inmunosupresoras los glucocorticoides pueden inducir o agravar infecciones. Dichos pacientes deben controlarse cuidadosamente, por ejemplo realizando pruebas de tuberculina. Los pacientes en riesgo especial deben recibir tratamiento tuberculostático. Además, la farmacoterapia a base de prednisona debe suministrarse únicamente cuando sea necesario y debe acompañarse, si se requiere, por terapia apropiada en los casos que existan las siguientes condiciones:

- Úlceras gastrointestinales
- Osteoporosis y osteomalacia severa
- Hipertensión difícil de controlar
- Diabetes mellitus severa
- Trastornos psiquiátricos (también si existen antecedentes en el paciente)
- Glaucoma de ángulo estrecho y ángulo amplio
- Úlceras o lesiones en la cornea
- Colitis ulcerosa severa con perforación inminente
- Diverticulitis
- Enteroanastomosis (inmediatamente postoperación)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lodotra[®] no puede alcanzar la concentración sanguínea deseada de prednisona si se toma en ayunas. Por lo tanto, Lodotra[®] debe siempre tomarse con o después de la cena para garantizar la eficacia suficiente. Además, pueden presentarse concentraciones plasmáticas bajas en 6%-7% de las dosis de Lodotra[®] como se observa en todos los estudios farmacocinéticos y 11% en un estudio farmacocinético cuando se tomaba de acuerdo con las recomendaciones. Deberá considerarse si Lodotra[®] no es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional.

Lodotra[®] no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra[®]. En caso de sustitución, terminación o interrupción prolongada del tratamiento, deberán considerarse los siguientes riesgos:

Recurrencia de la actividad de la enfermedad en caso de artritis reumatoide, insuficiencia suprarrenal aguda (especialmente en situaciones estresantes, por ejemplo durante infecciones, después de accidentes, con aumento del esfuerzo físico), síndrome de abstinencia de cortisona.

Debido a sus propiedades farmacológicas Lodotra[®] no debe administrarse para indicaciones agudas en lugar de prednisona tabletas de liberación inmediata. Durante la utilización de Lodotra[®], deberá considerarse la posibilidad de aumento de la necesidad de insulina o antidiabéticos orales. Los pacientes con diabetes mellitus deben por tanto tratarse bajo control estricto. Durante el tratamiento con Lodotra[®], se requieren controles regulares de la presión sanguínea en pacientes con hipertensión difícil de controlar.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave deben controlarse estrictamente debido al riesgo del deterioro de la condición.

El trastorno del sueño se documenta con mayor frecuencia con Lodotra[®] que con las formulaciones de liberación inmediata convencionales las cuales se toman en la mañana. Si ocurre insomnio y no mejora, puede ser aconsejable cambiar a una formulación de liberación inmediata convencional.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Algunas enfermedades virales (varicela, sarampión) pueden tomar un curso más grave en pacientes tratados con glucocorticoides. Las personas inmunosuprimidas con infección de varicela o sarampión previa están en riesgo específico. Si dichas personas, mientras se están tratando con Lodotra[®], tiene contacto con personas infectadas con varicela o sarampión, deberá iniciarse un tratamiento preventivo, si así se requiere. Generalmente es posible la vacunación con vacunas inactivadas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la respuesta inmunitaria y el posterior éxito de la vacunación puede deteriorarse con dosis altas de glucocorticoides.

En caso del tratamiento prolongado con Lodotra[®], están indicados seguimientos médicos regulares (incluidos exámenes oftalmológicos a intervalos de tres meses); es suficientemente eficaz. En estos casos debe considerarse el cambio a una formulación de liberación inmediata convencional. Lodotra[®] no debe sustituirse por tabletas de prednisona de liberación inmediata en el mismo régimen de administración debido al mecanismo de liberación tardío de Lodotra[®]. Si comparativamente se administran dosis altas, debe garantizarse el suministro suficiente de suplementos de potasio y restricción de sodio y deberán controlarse las concentraciones séricas de potasio. Si durante el tratamiento con Lodotra[®], altos niveles de esfuerzo físico son causados por algunos eventos (accidentes, procedimiento quirúrgico, etc), podría necesitarse aumento temporal de la dosis.

Dependiendo de la duración del tratamiento y la posología utilizada, debe esperarse un impacto negativo sobre el metabolismo del calcio. Por tanto, se recomienda la profilaxis de la osteoporosis y es particularmente importante si otros factores de riesgo están presentes (incluida predisposición familiar, edad avanzada, estado postmenopáusico, consumo insuficiente de proteína y calcio, exceso de tabaco, exceso de consumo de alcohol, así como poca actividad física). La Profilaxis se basa en el suministro suficiente de calcio y vitamina D y adecuada actividad física. En los casos de osteoporosis preexistentes deberá considerarse tratamiento adicional.

El medicamento contiene monohidrato de lactosa.

Reacciones adversas: La frecuencia de severidad de los efectos indeseables listados a continuación depende de la dosis y la duración del

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento. En el intervalo de dosis recomendada para Lodotra[®] (terapia de corticoides de dosis baja con dosis diarias que varían entre 1 a 10 mg), los efectos secundarios listados ocurren con menos frecuencia con menor severidad en comparación con las dosis mayores a 10 mg. Los siguientes efectos indeseables pueden ocurrir dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuentes: Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia, policitemia

Trastornos del sistema inmunitario:

Frecuentes: Reducción de las defensas inmunitarias, enmascaramiento de infecciones, exacerbación de infecciones latentes

Raros: Reacciones alérgicas

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: Supresión suprarrenal e inducción del síndrome de Cushing (síntomas típicos: cara de media luna, obesidad corporal mayor y pletora)

Raros: Alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, impotencia), alteración de la función de la tiroides.

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

Frecuentes: Retención de sodio con edema, aumento de la eliminación de potasio (precaución: arritmias), aumento del apetito y aumento de peso, reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

No conocidos: Lipomatosis epidural, epicárdica o mediastinal reversible

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Insomnio

Raros: Depresión, irritabilidad, euforia, aumento de los impulsos, psicosis

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Raros: Hipertensión intracraneal, manifestación de epilepsia latente y aumento de la predisposición a desarrollar crisis epilépticas en casos de epilepsia manifiesta.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Cataratas, especialmente con opacidad subcapsular posterior, glaucoma.

Raros: Agravamiento de los síntomas asociados con úlcera en la cornea, estimulación de inflamaciones virales, fúngicas y bacterianas oculares.

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: Hipertensión, aumento del riesgo de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (además como síndrome de abstinencia después de terapia prolongada)

Trastornos de las vías gastrointestinales:

Poco frecuentes (AINE concomitante): Ulceraciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales

Raros: Pancreatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: Estrías rubra, atrofia telangiectasia, aumento de la fragilidad capilar, petequia, equimosis

Poco frecuentes: Hipertrichosis, acné por esteroides, cicatrización tardía de las heridas, dermatitis seudorosácea (Perioral), cambios en la pigmentación de la piel

Raros: Reacciones de Hipersensibilidad, por ejemplo exantema medicamentoso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuentes: Atrofia y debilidad muscular, osteoporosis (relacionada con la dosis puede ocurrir aún con el uso a corto plazo)

Raro: Osteonecrosis aséptica (de la cabeza humeral y femoral)

Dosificación y grupo etario: La dosis apropiada depende de la severidad de la condición y la respuesta individual del paciente. En general, para inicio de la terapia se recomienda 5-10 mg de prednisona. En algunos casos, podría requerirse una dosis inicial más alta (por ejemplo 15 o 20 mg de prednisona). Dependiendo de los síntomas clínicos y de la respuesta del paciente, la dosis inicial puede reducirse en pasos hasta una dosis de mantenimiento menor.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cuando se cambie desde el régimen estándar (Administración de glucocorticoides en las mañanas) a Lodotra administrada al momento de ir a la cama (aproximadamente 10 de la noche), deberá mantenerse la misma dosis (en mg equivalentes de prednisona). Después del cambio, la dosis puede ajustarse de acuerdo con la situación clínica. Para tratamiento prolongado de la artritis reumatoide, la dosis individual de hasta 10 mg de prednisona al día debe ajustarse de acuerdo con la severidad del curso de la enfermedad.

Dependiendo del resultado del tratamiento, la dosis puede reducirse en pasos de 1 mg cada 2 – 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento apropiada.

Para interrumpir el tratamiento con Lodotra[®], la dosis debe reducirse en pasos de 1 mg cada 2 - 4 semanas y, si es necesario, con control de los parámetros del eje hipofiso-suprarrenal.

Debido a los datos insuficientes sobre tolerabilidad y eficacia, no se recomienda la utilización en niños y adolescentes.

En pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática dosis comparativamente bajas pueden ser suficientes o podría requerirse una disminución de la dosis.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Glucósidos cardíacos: El efecto de los glucósidos puede aumentar por la deficiencia de potasio.

Saluréticos/laxantes: Se aumenta la eliminación del potasio.

Antidiabéticos: El efecto de reducción de azúcar en la sangre puede reducirse.

Derivados cumarínicos: La eficacia de los anticoagulantes comarínicos puede reducirse o aumentarse.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Antiinflamatorios no esteroides/antireumáticos, salicilatos e indometacina: El riesgo de hemorragias gastrointestinales puede aumentarse.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede prolongarse la relajación.

Atropina y otros anticolinérgicos: El uso concurrente de Lodotra® puede producir aumentos adicionales en la presión intraocular.

Praziquantel: Los glucocorticoides pueden disminuir las concentraciones de praziquantel en la sangre.

Cloroquina, hidroxiclороquina, mefloquina: Existe aumento del riesgo de ocurrencia de miopatías, cardiomiopatías.

Somatropina: Puede reducirse la eficacia de la somatropina.

Estrógenos (por ejemplo anticonceptivos orales): Puede aumentar la eficacia de los glucocorticoides.

Alcohol: La inhibición del metabolismo de los glucocorticoides es posible.

Rifampicina, fenitoina, barbituratos, bupropión y primidona: Puede reducirse la eficacia de los glucocorticoides.

Ciclosporina: Se aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina. Existe el riesgo de aumento de crisis epilépticas.

Anfotericina B: Puede aumentarse el riesgo de hipocalcemia.

Ciclofosfamida: Los efectos de la ciclofosfamida pueden aumentarse.

Inhibidores de ECA: Aumento en el riesgo de cambios en el recuento sanguíneo.

Antiácidos de aluminio y magnesio: Se reduce la absorción de los glucocorticoides. Sin embargo, debido al mecanismo de liberación prologando de Lodotra es improbable una interacción entre prednisona y antiácidos de aluminio/magnesio.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Impacto sobre los métodos diagnósticos: Las reacciones cutáneas causadas por pruebas de alergia pueden suprimirse. Puede reducirse el aumento de la TSH después de la administración de protirelina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 9.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para Prescribir versión 07.2013/REV.2 para el producto de la referencia.

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. CRESP®

Expediente : 20065502
Radicado : 2013090380
Fecha : 13/08/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 1 mL contiene 25 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 40 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 60 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 100 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 150 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 200 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 300 µg de darbepoyetina alfa.
Cada vial de 1 mL contiene 500 µg de darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,42 mL contiene 25 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,4 mL contiene 40 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,3 mL contiene 60 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,5 mL contiene 100 µg de Darbepoyetina alfa.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,3 mL contiene 150 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,4 mL contiene 200 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 0,6 mL contiene 300 µg de Darbepoyetina alfa.

Cada jeringa pre-llenada de dosis única de 1 mL contiene 500 µg de Darbepoyetina alfa.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de anemia sintomática asociada con insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos y pediátricos, incluidos pacientes con y sin diálisis.

Tratamiento de anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer, con exclusión de neoplasias mieloides, que reciben quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a darbepoyetina alfa, a EPOHu-r o a cualquiera de sus excipientes. Hipertensión mal controlada.

Precauciones: Generales:

La presión arterial debe ser controlada en todos los pacientes, especialmente durante el inicio de la terapia. Si la presión arterial es de difícil control con el inicio de las medidas adecuadas, la hemoglobina puede reducirse al disminuir o suspender la dosis de darbepoyetina alfa.

Para asegurar eritropoyesis efectiva, se debe evaluar el estado del hierro en todos los pacientes antes y durante la terapia y en caso necesario, administrar terapia suplementaria con hierro.

La falta de respuesta a la terapia con darbepoyetina debe motivar rápidamente a la investigación de factores causales. Las deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12 reducen la efectividad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y requieren ser corregidas. Infecciones intercurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, sangrados ocultos, hemólisis, toxicidad grave por aluminio, enfermedades hematológicas subyacentes o fibrosis de la médula ósea también pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Debe considerarse un conteo de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se descartan causas típicas de no respuesta y el paciente tiene reticulocitopenia,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

se debe considerar un examen de médula ósea, Si el mielograma es consistente con aplasia eritrocitaria pura (PRCA, por las siglas en inglés de *Pure Red Cell Aplasia*) se deben realizar pruebas de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han informado casos de PRCA causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina en asociación con los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis, incluida la darbepoyetina alfa. Esto se ha informado principalmente en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha visto que estos anticuerpos tienen reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas y los pacientes en quienes se sospecha o se ha confirmado que tienen anticuerpos contra la eritropoyetina no deben ser cambiados a la darbepoyetina alfa.

El descenso paradójico de la hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con conteos bajos de reticulocitos obligan a suspender el tratamiento con epoyetina y a realizar anticuerpos anti-eritropoyetina. Se han informado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina que reciben epoyetinas de forma concomitante. Las epoyetinas no están aprobadas para el tratamiento de la anemia asociada con hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de darbepoyetina alfa, por lo tanto no hay datos disponibles acerca de pacientes con alteración de la función hepática. Puesto que el hígado se considera la principal vía de eliminación de darbepoyetina alfa y de EPOHu-r, la darbepoyetina alfa debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

La darbepoyetina alfa también debe usarse con cuidado en pacientes con anemia de células falciformes o con epilepsia.

El uso incorrecto de darbepoyetina alfa por personas sanas puede conducir a un incremento excesivo del volumen celular y puede asociarse con complicaciones del sistema cardiovascular amenazadoras para la vida.

La tapa de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

Advertencias: En pacientes con insuficiencia renal crónica, el mantenimiento de la concentración de hemoglobina no debe exceder el límite superior de la meta de la concentración de hemoglobina recomendada. En estudios clínicos, se han

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

observado incrementos en el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares graves y trombosis de los accesos vasculares cuando se administran Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) con metas de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Los ensayos clínicos controlados no han mostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoyetina cuando la concentración de hemoglobina se aumenta por encima de los valores necesarios para controlar los síntomas de anemia y para evitar la transfusión de sangre.

La darbepoyetina alfa debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia. Se han informado convulsiones en pacientes que reciben darbepoyetina alfa.

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Se recomienda terapia suplementaria con hierro para todos los pacientes con valores de ferritina inferiores a 100 µg/l o cuando las saturaciones de transferrina están por debajo del 20%.

En pacientes con IRC y evidencia clínica de enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, la meta de hemoglobina se debe determinar de forma individual. En estos pacientes se debe apuntar a un límite superior de 12 g/dl (7,5 mmol/l) a menos que síntomas graves (por ejemplo, angina) dicten otra cosa.

Los valores de potasio sérico deben ser vigilados regularmente durante la terapia con darbepoyetina alfa. Se han informado elevaciones de potasio en algunos pacientes que reciben darbepoyetina alfa, aunque no se ha establecido causalidad. Si se observan valores de potasio elevados o en aumento se debe considerar la suspensión de la administración de darbepoyetina alfa hasta que el valor se haya corregido.

Pacientes con cáncer:

Efectos sobre el crecimiento del tumor

Las epoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, hay preocupaciones acerca de que las epoyetinas podrían estimular el crecimiento de tumores. En varios estudios

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

controlados, no se ha observado que las epoyetinas estimulen el crecimiento de tumores. En varios estudios controlados, las epoyetinas no han mostrado mejorar la supervivencia global ni disminuir el riesgo de progresión de tumores en pacientes con anemia asociada al cáncer.

En estudios clínicos controlados, el uso de darbepoyetina alfa y de otros agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) ha mostrado:

Tiempo acortado para la progresión del tumor en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que reciben radioterapia cuando se administra con una meta de hemoglobina mayor que 14 g/dl (8,7 mmol/l). El uso de AEE no está indicado en estos pacientes.

Acortamiento de la supervivencia global y aumento de muertes atribuidas a progresión de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con cáncer de mama y con metástasis y que recibían quimioterapia, cuando se administra con una meta de hemoglobina de 12-14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l).

Aumento del riesgo de muerte cuando se administra con una meta de 12 g/dl (7,5 mmol/L) en pacientes con enfermedad maligna activa sin quimioterapia ni radioterapia. Los AEE no están indicados en esta población de pacientes. En razón de lo anterior, en algunas situaciones clínicas se debe preferir la transfusión de sangre como tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes debe tener como base una evaluación de la relación entre el beneficio y el riesgo, con la participación del paciente individual y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deberían ser considerados en esta evaluación incluyen el tipo de tumor y su estadio; el grado de anemia; la expectativa de vida; el contexto en el que el paciente está siendo tratado y las preferencias del paciente. En pacientes con tumores sólidos o enfermedades malignas linfoproliferativas, si la hemoglobina excede 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe respetar en forma estricta la dosis de adaptación descrita en la Posología con el fin de minimizar el riesgo potencial de eventos tromboembólicos. Los conteos de plaquetas y los valores de hemoglobina deberían controlarse a intervalos regulares.

Embarazo y lactancia: No están disponibles datos clínicos acerca de la exposición a darbepoyetina durante la gestación. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos con respecto a la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto ni el desarrollo posnatal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres gestantes.

Como no existe experiencia clínica sobre su uso en mujeres que están lactando, la darbepoyetina alfa no se debería administrar a estas mujeres. Cuando la terapia con darbepoyetina alfa está absolutamente indicada, las mujeres deben suspender la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

No se han observado efectos con darbepoyetina sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.

Reacciones adversas:

Generales:

Se han informado reacciones alérgicas graves, incluidos reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo, disnea, erupción cutánea y urticaria, asociadas con el uso de darbepoyetina alfa.

Experiencia en ensayos clínicos:

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados a partir de ensayos clínicos incluyen 1.357 pacientes, 766 que recibieron darbepoyetina alfa y 595 pacientes que recibieron EPOHu-r. En el grupo de darbepoyetina alfa, 83% estaban con diálisis y 17% no.

Se informó dolor en el sitio de la inyección como atribuible al tratamiento en estudios en los cuales se administró darbepoyetina alfa a través de inyección subcutánea. Fue más frecuente que con EPOHu-r. La incomodidad en el sitio de la inyección fue generalmente leve y transitoria y ocurrió principalmente después de la primera inyección.

La incidencia de efectos adversos considerados relacionados con el tratamiento con darbepoyetina alfa, a partir de ensayos clínicos controlados, es:

Sistema de clase de órgano MedDRA	Incidencia en los sujetos	Reacción adversa al fármaco
Alteraciones cardíacas	Muy frecuentes (> 1/10)	Hipertensión
Reacciones de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Erupción/eritema
Alteraciones vasculares	Poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100)	Eventos tromboembólicos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Alteraciones generales y reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Dolor en sitio de la inyección
--------------------------------------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

Pacientes con cáncer:

Las reacciones adversas se determinaron con base en datos acumulados de siete estudios aleatorios, doble-ciego, controlados con placebos de darbepoyetina-alfa con un total de 2.112 pacientes (darbepoyetina alfa 1.200, placebo 912).

En los estudios se reclutaron pacientes con tumores sólidos (por ejemplo, pulmón, mama, colon, cánceres de ovario) y enfermedades malignas linfoides (por ejemplo linfoma, mieloma múltiple).

La incidencia de efectos adversos considerados relacionados con el tratamiento con dabepoyetina alfa a partir de ensayos clínicos controlados es:

Sistema de clase de órgano MedDRA	Incidencia en los sujetos	Reacción adversa al fármaco
Reacciones de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Erupción/eritema
Alteraciones vasculares	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Eventos tromboembólicos, incluida tromboembolia pulmonar
Alteraciones generales y reacciones en el sitio de inyección	Muy frecuentes (> 1/10)	Edema
	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Dolor en sitio de la inyección

Posología y método de administración:

El tratamiento con darbepoyetina alfa debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento de las indicaciones mencionadas.

Darbepoyetina alfa se suministra en vial y en jeringa precargada lista para su uso.

Tratamiento de anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y la carga global de la enfermedad; es necesaria una evaluación por el médico del curso clínico y de la condición individual del paciente. La darbepoyetina alfa debe ser administrada por vía subcutánea con el fin de aumentar la hemoglobina a valores no superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Debido a la variabilidad entre cada paciente, se pueden observar valores individuales ocasionales de hemoglobina para un paciente por encima y por debajo del valor deseado. La variabilidad de la hemoglobina debe abordarse a través del ajuste de dosis, con consideración del rango de metas para la hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Debe evitarse un valor sostenido de hemoglobina mayor que 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se describen recomendaciones para ajustes adecuados de dosis cuando los valores de hemoglobina superan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se deben evitar aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis.

El tratamiento con darbepoyetina alfa se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento. Se describen las recomendaciones en forma separada para pacientes adultos y pediátricos. No se ha estudiado el tratamiento para pacientes pediátricos menores de un año.

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial para administración subcutánea es de 0,45 µg/kg de peso corporal, en inyección única semanal. Como alternativa, en pacientes sin diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0,75 µg/kg por vía subcutánea en inyección única cada dos semanas. Si el aumento de hemoglobina es inadecuado (menos de 1 g/dl (0,6 mmol/l) en cuatro semanas) se puede aumentar la dosis en aproximadamente 25%. Los aumentos de dosis den ser máximo una vez cada 4 semanas.

Si el incremento de la hemoglobina es mayor que 2 g/dl (1,25 mmol/l) a las 4 semanas, se debe reducir la dosis en aproximadamente 25%. Si el valor de hemoglobina excede 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe considerar reducción de la dosis. Si la hemoglobina sigue aumentando, la dosis se debe reducir en aproximadamente 25%. Si después de la reducción de la dosis, la hemoglobina sigue subiendo, la dosis debe suspenderse temporalmente hasta que la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

hemoglobina comience a disminuir; en este momento la terapia se puede reiniciar con una dosis aproximadamente 25% menor que la dosis previa.

Los valores de hemoglobina deben medirse cada semana o cada dos semanas hasta que se establezcan. Posteriormente, la hemoglobina puede medirse a intervalos más largos.

Fase de mantenimiento:

En la fase de mantenimiento, darbepoyetina alfa puede seguir siendo administrada en una inyección única semanal o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que se pasan de una dosis semanal a una dosis cada dos semanas de darbepoyetina alfa deben recibir inicialmente una dosis equivalente a dos veces la dosis previa semanal. Una vez alcanzada la meta de hemoglobina con la dosis cada dos semanas en pacientes que no están en diálisis, la darbepoyetina alfa se puede administrar por vía subcutánea una vez al mes con una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa de cada dos semanas.

Las dosis deben ajustarse para mantener la meta de hemoglobina.

En caso de requerir ajuste de dosis para mantener el valor de hemoglobina en el nivel deseado, se recomienda que los ajustes sean de aproximadamente 25%. Si el aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, se debe reducir la dosis en aproximadamente 25%, según la tasa de incremento. Si la hemoglobina excede 12 g/dl (7,5 mmol/l) debe considerarse reducción de la dosis. Si la hemoglobina sigue aumentando, la dosis se debe reducir en aproximadamente 25%. Si después de la reducción de la dosis, la hemoglobina sigue aumentando, la dosis puede suspenderse temporalmente hasta que la hemoglobina comience a disminuir, en cuyo caso la terapia se puede reiniciar a una dosis aproximadamente 25% menor que la de la dosis previa.

Los pacientes deben ser controlados de manera estrecha con el fin de suministrar la dosis más baja aprobada para lograr el control adecuado de los síntomas de anemia.

Después de cualquier ajuste de dosis, la hemoglobina debe medirse cada semana o cada dos semanas. Los cambios en la dosis en la fase de mantenimiento no deben ser más frecuentes de cada dos semanas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que reciben EPOHu-r una, dos o tres veces a la semana pueden pasarse a darbepoyetina alfa semanal o cada dos semanas. La dosis semanal inicial de darbepoyetina alfa ($\mu\text{g}/\text{semana}$) se puede determinar mediante la división de la dosis total acumulativa de EPOHu-r (UI/semana) por 200. La dosis inicial de cada dos semanas de darbepoyetina alfa (μg cada dos semanas) se puede determinar mediante la división de la dosis total acumulativa de EPOHu-r (UI/cada dos semanas) por 200. Debido a la variabilidad individual, pueden ser necesarios ajustes hasta lograr las dosis óptimas en pacientes individuales. Cuando se reemplaza la EPOHu-r por darbepoyetina alfa, los valores de hemoglobina se deben medir cada una o dos semanas y se debe usar la misma ruta de administración.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica:

Fase de corrección:

Para pacientes ≥ 11 años de edad, la dosis inicial para administración subcutánea es de $0,45 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, como inyección única cada dos semanas. Si el incremento de hemoglobina es inadecuado (menor que $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) en 4 semanas) se aumenta la dosis en aproximadamente 25%. Los incrementos de dosis no deben ser más frecuentes que una vez cada cuatro semanas.

Si el incremento de hemoglobina es mayor que $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$) en cuatro semanas, se reduce la dosis en aproximadamente 25%, según la tasa de incremento. Si la hemoglobina excede $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$) se puede considerar reducción de la dosis. Si la hemoglobina sigue aumentando, la dosis debe reducirse en aproximadamente 25%. Si después de reducir la dosis, la hemoglobina sigue aumentando, la dosis puede suspenderse temporalmente hasta que la hemoglobina comience a disminuir; en este momento la terapia podría reiniciarse con una dosis aproximadamente 25% menor que la dosis previa.

La hemoglobina debería medirse cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Después, la hemoglobina puede medirse a intervalos más largos. No están disponibles recomendaciones con respecto a la corrección de la hemoglobina para pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Para los pacientes pediátricos ≥ 11 años de edad, en la fase de mantenimiento, darbepoyetina alfa puede seguir siendo administrada en una inyección única semanal o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que se pasan de una dosis semanal a una dosis semana de por medio de darbepoyetina alfa deben recibir inicialmente una dosis equivalente a dos veces la dosis previa semanal. Una vez alcanzada la meta de hemoglobina con la dosis cada dos semanas en pacientes que no están en diálisis, la darbepoyetina alfa se puede administrar por vía subcutánea una vez al mes con una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa de cada dos semanas.

Para pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad, los datos clínicos en pacientes pediátricos han mostrado que pacientes que están recibiendo EPOHu-r dos o tres veces a la semana se pueden pasar a darbepoyetina alfa una vez a la semana y quienes reciben EPOHu-r una vez a la semana pueden pasarse a darbepoyetina alfa una dosis cada dos semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de darbepoyetina alfa ($\mu\text{g}/\text{semana}$) se puede determinar mediante la división de la dosis total acumulativa de EPOHu-r (UI/semana) por 240. La dosis inicial de cada dos semanas de darbepoyetina alfa (μg cada dos semanas) se puede determinar mediante la división de la dosis total acumulativa de EPOHu-r (UI/cada dos semanas) por 240. Debido a la variabilidad individual, pueden ser necesarios ajustes hasta lograr las dosis terapéuticas óptimas en pacientes individuales. Cuando se reemplaza la EPOHu-r por darbepoyetina alfa, los valores de hemoglobina se deben medir cada una o dos semanas y se debe usar la misma ruta de administración.

Las dosis deben ajustarse para mantener la meta de hemoglobina.

En caso de requerir ajuste de dosis para mantener el valor de hemoglobina en el nivel deseado, se recomienda que los ajustes sean de aproximadamente 25%. Si el aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en cuatro semanas, se debe reducir la dosis en aproximadamente 25%, según la tasa de incremento. Si la hemoglobina excede 12 g/dl (7,5 mmol/l) debe considerarse reducción de la dosis. Si la hemoglobina sigue aumentando, la dosis se debe reducir en aproximadamente 25%. Si después de la reducción de la dosis, la hemoglobina sigue aumentando, la dosis debe suspenderse temporalmente hasta que la hemoglobina comience a disminuir, en cuyo caso la terapia se puede reiniciar a una dosis aproximadamente 25% menor que la dosis previa. Los pacientes deben ser controlados de manera estrecha con el fin de suministrar la dosis más baja aprobada de darbepoyetina alfa para lograr el control adecuado de los síntomas de anemia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después de cualquier ajuste de dosis, la hemoglobina debe medirse cada semana o cada dos semanas. Los cambios en la dosis en la fase de mantenimiento del tratamiento no deben ser más frecuentes de cada dos semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer.

La darbepoyetina alfa está indicada para ser administrada por vía subcutánea a pacientes con anemia (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) con el fin de aumentar la hemoglobina a no más que 12 g/dl (7,5 mmol/l). Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y la carga global de la enfermedad; es necesaria la evaluación por un médico de la situación y del curso clínico del paciente individual.

Debido a la variabilidad intra-paciente, se pueden observar valores individuales ocasionales de hemoglobina para un paciente por encima y por debajo del valor deseado. La variabilidad de la hemoglobina debe abordarse a través del ajuste de dosis, con consideración del rango de metas para la hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Debe evitarse un valor sostenido de hemoglobina mayor que 12 g/dl (7,5 mmol/l); más adelante se describen recomendaciones para ajustes adecuados de dosis cuando los valores de hemoglobina superan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La dosis inicial recomendada es de 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de una inyección única cada tres semanas. También se puede administrar una dosis semanal de 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ si la respuesta del paciente (fatiga, respuesta de la hemoglobina) es inadecuada después de nueve semanas; terapia adicional puede no ser efectiva. La terapia con darbepoyetina debería suspenderse aproximadamente cuatro semanas después de finalizar la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para un paciente individual, la dosis debe reducirse en 25 a 50% para asegurar el uso de la dosis mínima aprobada de darbepoyetina alfa para mantener la hemoglobina en valores que controlen los síntomas de anemia. Deben considerarse ajustes adecuados de la dosis entre 500 μg , 300 μg y 150 μg .

Los pacientes deben tener vigilancia estrecha; si la hemoglobina excede 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dosis debe reducirse en aproximadamente 25% a 50%. El

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento con darbepoyetina alfa debe suspenderse temporalmente cuando la hemoglobina excede 13 g/dl (8,1 mmol/l). Cuando los valores de hemoglobina bajen a 12 g/dl (7,5 mmol/l) o menos, la terapia se debe reiniciar con una dosis aproximadamente 25% menor que la dosis previa.

Si el aumento de hemoglobina es mayor que 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semanas, la dosis debe reducirse en 25 a 50%.

Vía de administración: Subcutanea

Interacciones: Los resultados clínicos obtenidos hasta ahora no indican ninguna interacción de darbepoyetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe posibilidad de interacción con medicamentos que se unen fuertemente a los glóbulos rojos como por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se usa darbepoyetina alfa en forma concomitante con cualquiera de estos medicamentos, se deben controlar los valores de estos medicamentos y se deben ajustar las dosis a medida que la hemoglobina aumenta.

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:

- Inclusión en normas farmacológicas
- Aprobación de concentraciones
- Aprobación de forma farmacéutica
- Aprobación de indicaciones
- Aprobación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Dosificación
- Grupo etario
- Condición de venta.
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la siguiente información: **Caracterización completa fisicoquímica y biológica del producto de la referencia e información sobre la inmunogenicidad clínica del producto a más largo plazo.**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.3.2. POLIORIX® VACUNA

Expediente : 19937181
Radicado : 2013090884
Fecha : 14/08/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición: Cada dosis de 0,5 mL de la vacuna contiene 40 unidades de antígeno D de virus de polio tipo 1 (mahoney), 8 unidades de antígeno D de virus de polio tipo 2 (mef-1) y 32 unidades de antígeno D de virus de polio tipo 3 (saukett).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la poliomeilitis a partir de los dos meses de edad.

Contraindicaciones: Poliorix® está contraindicada en sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o en sujetos que hayan presentado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas antipoliomielíticas inactivadas.

Advertencias y precauciones: Al igual que sucede con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y la supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Antes de la vacunación, se recomienda revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) y realizar un examen clínico.

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

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Poliorix® en personas que padezcan enfermedades febriles graves agudas. Sin embargo, la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

Si la vacuna se administra a sujetos con respuestas inmunológicas deterioradas, ya sea debido a una terapia inmunosupresora, efecto genético, infección por el VIH, u otras causas, podría obtenerse una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa.

Poliorex® se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia tras la administración intramuscular.

Poliorex® no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravenosa.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

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, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de Registro Sanitario para el producto de la referencia, por cuanto no ha presentado cambios en el proceso de fabricación y la información post mercado no modifica el perfil de seguridad ni la relación riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.3. MABTHERA®

Expediente : 20064605
Radicado : 2013080511
Fecha : 22/07/2013

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada mL contiene 120mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Mabthera subcutáneo en Linfoma no Hodgkin, está indicado:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- MABTHERA en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no HODGKIN indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Contraindicaciones: MabThera/Rituximab IV/SC está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de los excipientes del producto o a proteínas murinas.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la administración de MabThera/Rituximab SC (sólo indicación del linfoma no Hodgkin)

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MabThera/Rituximab por administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa MabThera/Rituximab SC durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de infusión IV de MabThera/Rituximab, deben seguir recibiendo los ciclos posteriores con MabThera/Rituximab IV. En los pacientes que puedan recibir la dosis completa de infusión IV MabThera/Rituximab, los ciclos posteriores de MabThera/Rituximab pueden administrarse por vía subcutánea mediante la formulación SC MabThera. Al igual que con la formulación intravenosa, MabThera/Rituximab SC debe ser administrado en un ambiente en el que el equipo completo de reanimación esté disponible de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación SC MabThera/Rituximab. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerada.

Aunque no se han observado eventos sugestivos de reacciones severas de hipersensibilidad o síndrome de liberación de citoquinas después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo, los pacientes deben ser instruidos para contactar a su médico de cabecera de inmediato si se presentan síntomas.

Trastornos pulmonares

Los trastornos pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente (v. 2.2 Posología y forma de administración) y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

Lisis tumoral aguda

MabThera/Rituximab IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20+ benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT) tras la primera infusión de MabThera/Rituximab IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del SLT en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico pertinente. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado MabThera/Rituximab IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

Trastornos cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de MabThera/Rituximab IV/SC, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con MabThera/Rituximab IV/SC. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Vigilancia del hemograma

Aunque MabThera/Rituximab no es mielosupresor en monoterapia, s el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que hasta la fecha es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. MabThera/Rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad.

Se debe considerar la necesidad de hemogramas completos de forma periódica, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera / Rituxan. Cuando MabThera/Rituximab se administra en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, deben realizarse hemogramas completos de acuerdo a la práctica médica habitual.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con MabThera/Rituximab IV/SC en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusos en los informes.

La prueba para la detección de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con MabThera/Rituximab según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con MabThera/Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de MabThera/Rituximab en pacientes con LNH o LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera/Rituximab en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, se ha informado. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser interrumpido. La re-administración de la dosis debe ser cuidadosamente evaluada con base en el perfil riesgo-beneficio individual del paciente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con MabThera/Rituximab IV/SC; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera/Rituximab IV/SC pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera/Rituximab IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (keyhole limpet haemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con MabThera/Rituximab IV.

Dosificación y grupo etario: La formulación SC MabThera/Rituximab no está destinada a la administración intravenosa.

MabThera/Rituximab SC debe administrarse como una inyección subcutánea en un ambiente donde el equipo completo de reanimación este disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud con experiencia.

MabThera/Rituximab SC debe inyectarse por vía subcutánea en la pared abdominal. Cada inyección debe aplicarse en un sitio diferente y nunca en zonas donde la piel este enrojecida, amoratada, sensible, dura o en áreas donde hay lunares o cicatrices.

Durante el curso del tratamiento con MabThera /Rituxan SC, otros medicamentos de administración subcutánea deben administrarse preferiblemente en diferentes sitios.

Si se interrumpe una inyección ésta se puede reanudar o utilizarse en otro lugar, si es apropiado.

Formulaciones intravenosas y subcutáneas

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración de MabThera/Rituximab IV/SC.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si MabThera/Rituximab IV/SC se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Linfomas no hodgkinianos de bajo grado o foliculares

Formulación subcutánea:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MabThera/Rituximab por administración intravenosa. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores.

- **Monoterapia subcutánea**

La dosis recomendada de MabThera/Rituximab SC se utiliza como monoterapia para pacientes adultos en inyección subcutánea a una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de la superficie corporal del paciente.

- **Terapia de combinación subcutánea**

MabThera/Rituximab SC debe ser administrado en el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si es aplicable.

La dosis recomendada de MabThera/RituximabIV en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa durante el primer ciclo seguido por la inyección subcutánea a una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de la superficie corporal del paciente.

- 1er ciclo R-IV con CVP + 7 ciclos de R-SC con CVP (21 días/ciclo)
- 1er ciclo R-IV con MCP + 7 ciclos de R-SC con MCP (28 días/ciclo)
- 1er ciclo R-IV con CHOP + 7 ciclos de R-SC con CHOP (21 días/ciclo), o un total de 6 ciclos (primera IV luego 5 SC) si una remisión completa se consigue después de 4 ciclos
- 1er ciclo R-IV con CHVP-interferón + 5 ciclos de R-SC con CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Primera infusión intravenosa:

La primera administración de MabThera/Rituximab siempre debe darse por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la tasa puede ser escalada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Tras inyecciones subcutáneas:

Los pacientes que no estaban en capacidad de recibir la dosis de infusión completa de MabThera/Rituximab IV, deben seguir recibiendo los ciclos subsiguientes con dosis de MabThera/Rituximab IV.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los pacientes con capacidad de recibir la dosis de infusión completa de MabThera/Rituximab IV, los ciclos posteriores de MabThera/Rituximab pueden darse por vía subcutánea con MabThera/Rituximab formulación SC.

La inyección SC de MabThera/Rituximab debe administrarse durante aproximadamente 5 minutos.

Re-tratamiento después de la recaída:

Los pacientes que han respondido a MabThera/Rituximab IV/SC inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera/Rituximab SC a una dosis de 1400 mg, administrada como una inyección subcutánea una vez por semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente después de la respuesta al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera/Rituximab SC dada a 1400 mg una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años (12 inyecciones).

Linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes

Formulación subcutánea

Tratamiento inicial

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de MabThera/Rituximab por administración intravenosa. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores.

MabThera/Rituximab SC se debe utilizar en combinación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). La dosis recomendada de MabThera/Rituximab SC es 1400 mg, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos después de la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP.

Primera infusión intravenosa:

La primera administración de MabThera/Rituximab IV siempre debe darse por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tasa puede ser escalada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Tras inyecciones subcutáneas:

Los pacientes que no estaban en capacidad de recibir la dosis de infusión completa de MabThera/Rituximab IV, deben seguir recibiendo los ciclos subsiguientes con dosis de MabThera/Rituximab IV.

En los pacientes con capacidad de recibir la dosis de infusión completa de MabThera/Rituximab IV, los ciclos posteriores de MabThera/Rituximab pueden darse por vía subcutánea con MabThera/Rituximab formulación SC.

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de MabThera/Rituximab en niños y adolescentes.

Ancianos:

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (edad: > 65 años).

Linfomas no hodgkinianos:

Debe considerarse la premedicación con glucocorticoides si MabThera/Rituximab no va a administrarse con un régimen quimioterápico que contenga glucocorticoides (CHOP o CVP) para el tratamiento de linfomas no hodgkinianos.

Vía de Administración: Subcutánea

Interacciones: En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera/Rituximab IV rituximab no parecía tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética del rituximab.

La coadministración de metotrexato no tenía ningún efecto en la farmacocinética de MabThera/Rituximab IV en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o antiquméricos (HACA) pueden experimentar reacciones alérgicas si reciben otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o para diagnóstico.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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 del uso subcutáneo
Nueva concentración.
Inclusión en normas farmacológicas.
Información para prescribir versión Junio de 2013.

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

Composición: Cada mL contiene 120mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Mabthera[®] subcutáneo está indicado en Linfoma no Hodgkin, como:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- Mabthera[®] en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Contraindicaciones: Mabthera[®]/Rituximab IV/SC está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de los excipientes del producto o a proteínas murinas.

Precauciones y advertencias: Reacciones relacionadas con la administración de Mabthera/Rituximab SC (sólo indicación del linfoma no Hodgkin)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de Mabthera®/Rituximab por administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa Mabthera®/Rituximab SC durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de infusión IV de Mabthera®/Rituximab, deben seguir recibiendo los ciclos posteriores con Mabthera®/Rituximab IV. En los pacientes que puedan recibir la dosis completa de infusión IV Mabthera®/Rituximab, los ciclos posteriores de Mabthera®/Rituximab pueden administrarse por vía subcutánea mediante la formulación SC Mabthera®. Al igual que con la formulación intravenosa, Mabthera®/Rituximab SC debe ser administrado en un ambiente en el que el equipo completo de reanimación esté disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación SC Mabthera®/Rituximab. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerada.

Aunque no se han observado eventos sugestivos de reacciones severas de hipersensibilidad o síndrome de liberación de citoquinas después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo, los pacientes deben ser instruidos para contactar a su médico de cabecera de inmediato si se presentan síntomas.

Trastornos pulmonares

Los trastornos pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas.

Lisis tumoral aguda

Mabthera[®]/Rituximab IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20+ benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT) tras la primera infusión de Mabthera[®]/Rituximab IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del SLT en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico pertinente. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado Mabthera[®]/Rituximab IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral.

Trastornos cardiovasculares

Dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de Mabthera[®]/Rituximab IV/SC, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con Mabthera[®]/Rituximab IV/SC. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Vigilancia del hemograma

Aunque Mabthera[®]/Rituximab no es mielosupresor en monoterapia, s el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que hasta la fecha es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. Mabthera/Rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad.

Se debe considerar la necesidad de hemogramas completos de forma periódica, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con Mabthera®/Rituximab. Cuando Mabthera®/Rituximab se administra en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, deben realizarse hemogramas completos de acuerdo a la práctica médica habitual.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con Mabthera®/Rituximab IV/SC en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusos en los informes.

La prueba para la detección de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mabthera®/Rituximab según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Mabthera®/Rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de Mabthera®/Rituximab en pacientes con LNH o LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Mabthera®/Rituximab en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones cutáneas:

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, se ha informado. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser interrumpido. La re-administración de la dosis debe ser cuidadosamente evaluada con base en el perfil riesgo-beneficio individual del paciente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Mabthera®/Rituximab IV/SC; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Mabthera®/Rituximab IV/SC pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Mabthera®/Rituximab IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (keyhole limpet haemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos).

Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con Mabthera®/Rituximab IV.

Dosificación y grupo etario: La formulación SC Mabthera®/Rituximab no está destinada a la administración intravenosa.

Mabthera®/Rituximab SC debe administrarse como una inyección subcutánea en un ambiente donde el equipo completo de reanimación este disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud con experiencia.

Mabthera®/Rituximab SC debe inyectarse por vía subcutánea en la pared abdominal. Cada inyección debe aplicarse en un sitio diferente y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, amoratada, sensible, dura o en áreas donde hay lunares o cicatrices.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Durante el curso del tratamiento con Mabthera®/Rituxan SC, otros medicamentos de administración subcutánea deben administrarse preferiblemente en diferentes sitios.

Si se interrumpe una inyección ésta se puede reanudar o utilizarse en otro lugar, si es apropiado.

Formulaciones intravenosas y subcutáneas

Como premedicación deben administrarse siempre un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración de Mabthera®/Rituximab IV/SC.

También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides, particularmente si Mabthera®/Rituximab IV/SC se administra con quimioterapia que contenga esteroides.

Linfomas no hodgkinianos de bajo grado o foliculares

Formulación subcutánea:

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de Mabthera®/Rituximab por administración intravenosa. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores.

- **Monoterapia subcutánea**

La dosis recomendada de Mabthera®/Rituximab SC se utiliza como monoterapia para pacientes adultos en inyección subcutánea a una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de la superficie corporal del paciente.

- **Terapia de combinación subcutánea**

Mabthera®/Rituximab SC debe ser administrado en el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si es aplicable.

La dosis recomendada de Mabthera®/Rituximab IV en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa durante el primer ciclo seguido por la inyección subcutánea a una dosis fija de 1400 mg, independientemente del área de la superficie corporal del paciente.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- 1er ciclo R-IV con CVP + 7 ciclos de R-SC con CVP (21 días/ciclo)
- 1er ciclo R-IV con MCP + 7 ciclos de R-SC con MCP (28 días/ciclo)
- 1er ciclo R-IV con CHOP + 7 ciclos de R-SC con CHOP (21 días/ciclo), o un total de 6 ciclos (primera IV luego 5 SC) si una remisión completa se consigue después de 4 ciclos
- 1er ciclo R-IV con CHVP-interferón + 5 ciclos de R-SC con CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Primera infusión intravenosa:

La primera administración de Mabthera®/Rituximab siempre debe darse por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la tasa puede ser escalada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Tras inyecciones subcutáneas:

Los pacientes que no estaban en capacidad de recibir la dosis de infusión completa de Mabthera®/Rituximab IV, deben seguir recibiendo los ciclos subsiguientes con dosis de Mabthera®/Rituximab IV.

En los pacientes con capacidad de recibir la dosis de infusión completa de Mabthera®/Rituximab IV, los ciclos posteriores de Mabthera®/Rituximab pueden darse por vía subcutánea con Mabthera®/Rituximab formulación SC.

La inyección SC de Mabthera®/Rituximab debe administrarse durante aproximadamente 5 minutos.

Re-tratamiento después de la recaída:

Los pacientes que han respondido a Mabthera®/Rituximab IV/SC inicialmente pueden ser tratados de nuevo con Mabthera®/Rituximab SC a una dosis de 1400 mg, administrada como una inyección subcutánea una vez por semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente después de la respuesta al tratamiento de inducción pueden recibir terapia de mantenimiento con Mabthera®/Rituximab SC dada a 1400 mg una vez cada 2 meses hasta la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años (12 inyecciones).

Linfomas no hodgkinianos difusos de células B grandes

Formulación subcutánea

Tratamiento inicial

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de Mabthera®/Rituximab por administración intravenosa. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores.

Mabthera®/Rituximab SC se debe utilizar en combinación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). La dosis recomendada de Mabthera®/Rituximab SC es 1400 mg, administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos después de la administración IV del componente glucocorticoide de CHOP.

Primera infusión intravenosa:

La primera administración de Mabthera®/Rituximab IV siempre debe darse por infusión intravenosa a una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal. La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; posteriormente, la tasa puede ser escalada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Tras inyecciones subcutáneas:

Los pacientes que no estaban en capacidad de recibir la dosis de infusión completa de Mabthera®/Rituximab IV, deben seguir recibiendo los ciclos subsiguientes con dosis de Mabthera®/Rituximab IV.

En los pacientes con capacidad de recibir la dosis de infusión completa de Mabthera®/Rituximab IV, los ciclos posteriores de Mabthera®/Rituximab pueden darse por vía subcutánea con Mabthera®/Rituximab formulación SC.

Niños y adolescentes:

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Mabthera®/Rituximab en niños y adolescentes.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Ancianos:

No se requieren ajustes posológicos en los ancianos (edad: > 65 años).

Linfomas no hodgkinianos:

Debe considerarse la premedicación con glucocorticoides si Mabthera®/Rituximab no va a administrarse con un régimen quimioterápico que contenga glucocorticoides (CHOP o CVP) para el tratamiento de linfomas no hodgkinianos.

Vía de Administración: Subcutánea.

Interacciones: En los pacientes con LLC, la coadministración con Mabthera®/Rituximab IV Rituximab no parecía tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética del rituximab.

La coadministración de metotrexato no tenía ningún efecto en la farmacocinética de Mabthera®/Rituximab IV en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o antiquméricos (HACA) pueden experimentar reacciones alérgicas si reciben otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o para diagnóstico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Información para prescribir versión Junio de 2013, para el producto de la referencia.

3.1.3.4. ELAPRASE®

Expediente : 20020363
Radicado : 2013085637
Fecha : 2013/08/01
Interesado : Shire Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene idursulfasa 2 mg/mL

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Elaprase está indicado para pacientes con síndrome de hunter (mucopolisacáridosis II, MPS II).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del medicamento.

Advertencias: Riesgo de anafilaxia. Se han observado reacciones anafilácticas potencialmente mortales durante la infusión de Elaprase en algunos pacientes. Por lo tanto, el servicio sanitario adecuado debe estar inmediatamente disponible cuando se administre Elaprase. También se han observado reacciones anafilácticas bifásicas tras la administración de Elaprase y los pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas pueden requerir observación prolongada. Los pacientes con compromiso de la función respiratoria o enfermedad respiratoria aguda pueden encontrarse en riesgo de exacerbación aguda grave del compromiso respiratorio debido a reacciones a la infusión, y requieren monitoreo adicional.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición del fabricante alternativo para el producto terminado: Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen Alemania del producto biológico, 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 considera que el interesado debe allegar documentación pertinente en cuanto a la validación de procesos que demuestre que no hay cambios en la características del producto de la referencia con el nuevo fabricante.

3.1.3.5. SYNFLORIX® VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2013081108
Fecha : 2013/07/23
Interesado : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

Cada jeringa prellenada o vial con 0.5 mL contiene:

1 µg de polisacárido neumococcico serotipo 1 conjugado con proteína D proteína portadora
3 µg de polisacárido neumocóccico serotipo 4 conjugado con proteína D proteína portadora
1 µg de polisacárido neumocóccico serotipo 5 conjugado con proteína D proteína portadora
1µg polisacárido neumocóccico serotipo 6B conjugado con proteína D proteína portadora
-1µg polisacárido neumocóccico serotipo 7F conjugado con proteína D proteína portadora
-1µg polisacárido neumocóccico serotipo 9V conjugado con proteína D proteína portadora
-1µg polisacárido neumocóccico serotipo 14 conjugado con proteína D proteína portadora
-3 µg polisacarido neumococcico serotipo 18C conjugado con proteína portadora de toxoide tetánico
-3 µg polisacárido neumocóccico serotipo 19F conjugado con proteína portadora de toxoide diftérico
-1µg polisacárido neumocóccico serotipo 23F conjugado con proteína D proteína portadora
Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F Y 23 F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis , meningitis, neumonía , bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones: Synflorix® No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y Advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

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

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHI), la inmunización con Synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo B.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos = 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición de fabricante para el principio activo (serotipos) y granel de conjugado monovalente adsorbido para cada serotipo de la vacuna.

Serotipos: 1,4, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19F y 23F.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición del fabricante para el principio activo (serotipos) y granel de conjugado monovalente adsorbido para cada serotipo de la vacuna (Serotipos: 1,4, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19F y 23F) del

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

producto de la referencia, teniendo en cuenta que se demostró la validación de procesos.

3.1.3.6. PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 2013041626
Fecha : 2013/07/29
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada mL contiene 60 mg de denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura.

Precauciones y Advertencias: Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia. Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. Se recomienda instituir una vigilancia clínica de los niveles de calcio en aquellos pacientes predispuestos a padecer hipocalcemia. Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización; este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis. Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses. Prolia contiene el mismo activo (denosumab) de XGEVA™. Pacientes recibiendo prolia no deben recibir XGEVA.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación del

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

medicamento biológico, adición de fabricante alterno principio activo Denosumab, solicitadas 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 recomienda aprobar la adición de fabricante para el producto de la referencia, por cuanto se demostró la validación del proceso y no se modificó la calidad, ni la estabilidad del producto.

3.1.3.7. VACUNAS ESTACIONARIAS

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2014 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- Un virus del tipo A/Texas/50/2012 (H3N2)
- Un virus del tipo B/Massachusetts/2/2012

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. CORTIX®

Expediente : 20065700
Radicado : 2013092429
Fecha : 16/08/2013
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene 325 mg de acetaminofén + 5 mg de fenilefrina + 10 mg de dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Analgésico, antipirético, antihistamínico/sedante, antitusivo.

Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: No emplearlo en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, en personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, de la tiroides

Precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas.

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas / intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina).

Se recomienda precaución si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta.

Advertencias: Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Esta medicina puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cápsulas cada 4 a 6 horas, sin excederse de 8 tabletas en 24 horas

Vía de administración: Oral

Efectos Adversos: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca / nariz / garganta puede ocurrir. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

médico. Pueden presentar síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, náuseas, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado ó de sangre

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 de la nueva asociación.

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

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene 325 mg de acetaminofén + 5 mg de fenilefrina + 10 mg de dextrometorfano.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina.

Indicación: Tratamiento sintomático del resfriado común.

Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: No emplearlo en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, en personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardiacas y de la tiroides.

Precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas / intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina).

Se recomienda especial cuidado si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (PKU) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta.

Advertencias: Durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 cápsulas cada 4 a 6 horas, sin excederse de 8 tabletas en 24 horas.

Vía de administración: Oral.

Efectos Adversos: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca / nariz / garganta. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Pueden presentarse síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, náuseas, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado ó de sangre.

Condición de Venta: Sin fórmula médica.

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

3.1.4.2. **TRIPLEXOR® 2,5 mg/0,625 mg/5 mg COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA.**
 **TRIPLEXOR® 5 mg/1,25 mg/5 mg COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA.**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**TRIPLEXOR® 5 mg/1,25 mg/10 mg COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA.**
**TRIPLEXOR® 10 mg/2,5 mg/5 mg COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA.**
**TRIPLEXOR® 10 mg/2,5 mg/10 mg COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS CON PELÍCULA.**

Expediente : 20056572
Radicado : 2012144448
Fecha : 2012/12/06
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto con película contiene 1,6975 mg de perindopril (correspondiente a 2,5 mg de perindopril arginina), 0,625 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de Perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base).

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Triplexor está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión idiopática en pacientes ya controlados con la asociación de Perindopril/Indapamida y Amlodipino, administrados en la misma dosis.

Contraindicaciones: Perindopril/Indapamida

- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y no tratada.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min) si se administran dosis de Triplexor que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación Perindopril/Indapamida (es decir, Triplexor 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).

Perindopril:

- Hipersensibilidad al Perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina)
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario/idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo

Indapamida:

- Hipersensibilidad a la Indapamida o a cualquier otra sulfamida
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Como norma general, no se recomienda la asociación de este medicamento con fármacos no antiarrítmicos que produzcan taquicardia helicoidal (torsades de pointes)
- Lactancia

Amlodipino:

- Hipersensibilidad al Amlodipino o a los derivados dihidropiridínicos,
- Hipotensión grave,
- Choque, incluido el choque cardiógeno,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio.

Triplexor:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Toda contraindicación a cualquiera de los componentes se aplicará también a la asociación fija de Triplexor.

Precauciones y advertencias: Todas las advertencias relacionadas con cada uno de los componentes, que se indican a continuación, regirán también para la asociación fija de Triplexor.

Advertencias especiales:

Litio:

Perindopril/Indapamida:

No suele recomendarse la combinación de litio con la asociación de Perindopril/Indapamida.

Neutropenia/agranulocitosis

Perindopril

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. El Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un seguimiento periódico de la fórmula leucocitaria y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/angioedema

Perindopril

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo Perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Perindopril y se debe establecer un seguimiento adecuado para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECA en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. 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, ecografía 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 IECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización Perindopril

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital mientras recibían IECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECA y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Perindopril

Raramente se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados

Perindopril

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69®) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio

Perindopril

La combinación de Perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Embarazo

Perindopril

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECA. A menos que la continuación del tratamiento con IECA se considere indispensable, las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas 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 IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Encefalopatía hepática

Indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad

Indapamida

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Dosificación y Grupo Etario: Un comprimido recubierto con película de Triplexor al día, en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno.

La asociación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Si se precisa un cambio posológico, se puede modificar la dosis de Triplexor o ajustar por separado los componentes de la asociación libre.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

La administración de Triplexor en dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min).

El seguimiento médico habitual incluye el control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de Perindoprilato se reduce en los pacientes de edad avanzada. Se puede tratar con Triplexor a pacientes de edad avanzada si lo permite su función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Triplexor está contraindicado en la insuficiencia hepática grave.

Triplexor debe administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, puesto que no se han establecido las recomendaciones posológicas del Amlodipino.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Triplexor en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Vía de administración: Para administración oral

Interacciones:

Componente	Interacción conocida con el producto siguiente	Interacción con otro medicamento
Perindopril / Indapamida	Litio	Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso asociado de Perindopril e Indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio
Perindopril	Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales)	Los IECA atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los inmunosupresores (p. ej., ciclosporinas), los antagonistas de los receptores de angiotensina o los sucedáneos de la sal que contienen potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada, se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.
Amlodipino	Dantroleno (infusión)	Se han descrito fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular en animales en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio, como Amlodipino, en pacientes con riesgo de hipertermia maligna, así

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		como durante el tratamiento de hipertermia maligna.
	Pomelo o zumo de pomelo	La biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, con lo que se intensifican los efectos antihipertensivos.
Uso concomitante con precauciones especiales de empleo:		
Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Baclofeno	Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario, vigilar la presión arterial y la función renal y adaptar la posología del antihipertensivo.
Perindopril/ Indapamida	Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis altas)	Cuando los IECA se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.
Perindopril	Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes)	La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfamidas hipoglucemiantes. La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejora de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requisitos de insulina).
	Indapamida	Debido al riesgo de hipotasemia, la Indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen taquicardia helicoidal (torsades de pointes), tales

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		<p>como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); - otras sustancias tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina i.v., metadona, astemizol, terfenadina. <p>Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.</p>
	Anfotericina B (vía i.v.), glucocorticoides y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes	Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.
	Preparados digitálicos	La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia, ECG y, si es necesario, ajuste del tratamiento.
Amlodipino	Agentes inductores de CYP3A4	No hay datos acerca del efecto de los inductores de CYP3A4 sobre el Amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) puede reducir la concentración plasmática de Amlodipino. El Amlodipino debe administrarse con cautela junto con los inductores de CYP3A4.
	Agentes inhibidores de CYP3A4	El uso concomitante de Amlodipino con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede aumentar

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		significativamente la exposición al Amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas resulta, a veces, más acusada en las personas de edad avanzada. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y el ajuste posológico.
Uso concomitante a tener en consideración:		
Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Antidepresivos de tipo imipramínico (tricíclicos), neurolépticos	Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
	otros antihipertensivos	El uso de otros antihipertensivos podría incrementar el efecto antihipertensivo
	Corticoides, tetracosactida	Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).
Perindopril	Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida	La administración concomitante con IECA puede acentuar el riesgo de leucopenia
	Anestésicos	Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de algunos anestésicos
	Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)	El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede causar hipovolemia y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Perindopril.
	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 un IECA, incluyendo Perindopril.
Indapamida	Metformina:	Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/l (135 micromoles/l) en el hombre y 12 mg/l (110 micromoles/l) en la mujer.
	Medios de contraste	En caso de deshidratación provocada

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	yodados	por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
	Calcio (sales)	Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
	Ciclosporina	Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Efectos adversos:

Resumen tabulado de reacciones adversas.

Durante el tratamiento, se han observado las reacciones adversas siguientes con Perindopril, Indapamida o Amlodipino, que se ordenan con esta frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-	-
	Disminución de la hemoglobina y del hematocrito	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	Muy rara	-	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-	-
Trastornos del sistema inmunitario	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara	-
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	No conocida	-	-
	Reacciones alérgicas	-	-	Muy rara
	Hiperpotasemia	No conocida	-	-

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

metabolismo y de la nutrición				
	Hiperglucemia	-	-	Muy rara
	Hipercalcemia	-	Rara	-
	Hipoglucemia	No conocida	-	-
	Disminución de potasio con hipopotasemia, particularmente grave en determinadas poblaciones de alto riesgo	-	No conocida	-
	Hiponatremia con hipovolemia causantes de deshidratación e hipotensión ortostática	No conocida	No conocida	-
Trastornos psiquiátricos	Confusión	-	-	Rara
	Insomnio	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo ansiedad)	-	-	Poco frecuente
	Trastornos del estado de ánimo	Poco frecuente	-	-
	Depresión	-	-	Poco frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente	-	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Rara	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Frecuente	Rara	-
	Confusión	Muy rara	-	-
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	-	-	Muy rara
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	-	Poco frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Síncope	No conocida	No conocida	Poco frecuente
	Somnolencia	No conocida	-	Frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	-	Poco

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

				frecuente
	Diplopía	-	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, posiblemente secundaria a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	Muy rara
	Palpitaciones	No conocida	-	Frecuente
	Taquicardia helicoidal (torsades de pointes) (potencialmente mortal)	-	No conocida	-
	Taquicardia	No conocida	-	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	-	Frecuente
	Hipotensión (y efectos asociados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente
	Ictus, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Vasculitis	No conocida	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-	Muy rara
	Disnea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Broncospasmo	Poco frecuente	-	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-	-
	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-	Frecuente
	Anorexia	Frecuente	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Frecuente	-	-
	Dispepsia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Náuseas	Frecuente	Rara	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Alteraciones del tránsito intestinal	-	-	Poco frecuente
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	No conocida	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Enzimas hepáticas elevadas (compatibles, casi siempre, con colestasis)	-	-	Muy rara
	Función hepática anómala	-	Muy rara	-
	Posible aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	No conocida	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema de Quinke	-	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Exantemas maculopapulares	Frecuente	-	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Angioedema	Poco	Muy rara	Muy rara

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		frecuente		
	Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos predispuestos a reacciones alérgicas y asmáticas	-	Poco frecuente	-
	Alopecia	-	-	Poco frecuente
	Púrpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	-	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	Muy rara	-
	Eccema	No conocida	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	No conocida	No conocida	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso sistémico previo	-	No conocida	-
	Penfigoide	No conocida	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-	Poco frecuente
	Edema maleolar	-	-	Frecuente
	Artralgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Mialgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-	-
	Alteraciones de la micción, nicturia,	-	-	Poco frecuente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	aumento de la frecuencia urinaria			
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	-	-
	Fallo renal	-	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Fatiga	-	Rara	Frecuente
	Edema	-	-	Frecuente
	Sudoración	Poco frecuente	-	-
	Dolor torácico	No conocida	-	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar general	No conocida	-	Poco frecuente
	Edema periférico	No conocida	-	-
	Fiebre	No conocida	-	-
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, disminución de peso	-	-	Poco frecuente
	Elevación de la bilirrubina sérica	Rara	-	-
	Elevación de las enzimas hepáticas	Rara	No conocida	-
	Aumentos de la urea en sangre y de la creatinina en suero	No conocida	-	-
	Prolongación de QT en el electrocardiograma	-	No conocida	-
	Aumento de la glucemia	-	No conocida	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	-	No conocida	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	No conocida	-	-

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Condición de Venta: Venta con prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 04 de 2013, numeral 3.1.4.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Aprobación del Resumen de las Características del Producto Noviembre – 2012.
- Inserto versión Noviembre 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2013, numeral 3.1.4.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

- Cada comprimido recubierto con película contiene 1,6975 mg de perindopril (correspondiente a 2,5 mg de perindopril arginina), 0,625 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base).
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 3,395 mg de Perindopril (correspondiente a 5 mg de perindopril arginina), 1,25 mg de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg de Indapamida y 6,935 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 5 mg de la base)].
- Cada comprimido recubierto con película contiene 6,790 mg de perindopril (correspondiente a 10 mg de perindopril arginina), 2,5 mg

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de Indapamida y 13,870 mg de besilato de amlodipino (correspondiente a 10 mg de la base).

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película.

Indicaciones: Triplexor[®] está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión idiopática en pacientes ya controlados con la asociación de Perindopril/Indapamida y Amlodipino, administrados en la misma dosis.

Contraindicaciones: Perindopril/Indapamida

- Pacientes dializados.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y no tratada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).
- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min) si se administran dosis de Triplexor[®] que contengan 10 mg/2,5 mg de la asociación Perindopril/Indapamida (es decir, Triplexor[®] 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg).

Perindopril:

- Hipersensibilidad al Perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina)
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario/idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo

Indapamida:

- Hipersensibilidad a la Indapamida o a cualquier otra sulfamida
- Encefalopatía hepática
- Insuficiencia hepática grave
- Hipopotasemia
- Como norma general, no se recomienda la asociación de este medicamento con fármacos no antiarrítmicos que produzcan taquicardia helicoidal (torsades de pointes)
- Lactancia

Amlodipino:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Hipersensibilidad al Amlodipino o a los derivados dihidropiridínicos,
- Hipotensión grave,
- Choque, incluido el choque cardiógeno,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica después de un infarto agudo de miocardio.

Triplexor®:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes.

Toda contraindicación a cualquiera de los componentes se aplicará también a la asociación fija de Triplexor®.

Precauciones y advertencias: Todas las advertencias relacionadas con cada uno de los componentes, que se indican a continuación, registrarán también para la asociación fija de Triplexor®.

Advertencias especiales:

Litio:

Perindopril/Indapamida:

No suele recomendarse la combinación de litio con la asociación de Perindopril/Indapamida.

Neutropenia/agranulocitosis

Perindopril

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. El Perindopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales unos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

seguimiento periódico de la fórmula leucocitaria y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Hipersensibilidad/angioedema

Perindopril

Se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo Perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Perindopril y se debe establecer un seguimiento adecuado para asegurar una completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que puede incluir una inyección subcutánea de solución de epinefrina 1:1.000 (0,3 mL a 0,5 mL) y/o otras medidas para asegurar unas vías respiratorias permeables.

Se ha descrito una mayor incidencia de casos de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECA en comparación con pacientes de raza no negra.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un IECA.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECA. 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, ecografía o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

diferencial de los pacientes tratados con IECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización.

Perindopril

Se han comunicado casos aislados de pacientes que experimentaron reacciones anafilactoides prolongadas con amenaza vital mientras recibían IECA durante tratamientos de desensibilización con veneno de himenópteros (abejas, avispas). Los IECA se deben utilizar con precaución en pacientes alérgicos tratados con desensibilización y deben evitarse en aquellos que sigan inmunoterapia con venenos. Sin embargo, estas reacciones se pueden evitar mediante la retirada temporal del IECA, durante al menos 24 horas antes del tratamiento, en aquellos pacientes que requieren IECA y desensibilización.

Reacciones anafilácticas durante aféresis de LDL.

Perindopril

Raramente se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el IECA antes de cada aféresis.

Pacientes hemodializados

Perindopril

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69[®]) y tratados simultáneamente con un IECA. En estos pacientes se deberá considerar el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

Diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio.

Perindopril

La combinación de Perindopril con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio, no está generalmente recomendada.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo

Perindopril

No debe iniciarse durante el embarazo el tratamiento con IECA, a menos que la continuación del tratamiento con IECA se considere indispensable. Las pacientes que planeen un embarazo deben ser cambiadas 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 IECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Encefalopatía hepática

Indapamida:

En caso de afectación hepática, los diuréticos tiazídicos y afines pueden inducir una encefalopatía hepática. En este caso, se debe suspender inmediatamente la administración del diurético.

Fotosensibilidad

Indapamida

Se han descrito casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y diuréticos tiazídicos relacionados. Si la reacción de fotosensibilidad aparece durante el tratamiento, se recomienda la interrupción del tratamiento. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación artificial UVA.

Dosificación y Grupo Etario: Un comprimido recubierto con película de Triplexor[®] al día, en una toma única, preferentemente por la mañana y antes del desayuno.

La asociación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Si se precisa un cambio posológico, se puede modificar la dosis de Triplexor[®] o ajustar por separado los componentes de la asociación libre.

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal

El tratamiento está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La administración de Triplexor[®] en dosis de 10 mg/2,5 mg/5 mg y 10 mg/2,5 mg/10 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min).

El seguimiento médico habitual incluye el control periódico de la creatinina y del potasio.

Pacientes de edad avanzada

La eliminación de Perindoprilato se reduce en los pacientes de edad avanzada.

Se puede tratar con Triplexor[®] a pacientes de edad avanzada si lo permite su función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Triplexor[®] está contraindicado en la insuficiencia hepática grave.

Triplexor[®] debe administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, puesto que no se han establecido las recomendaciones posológicas del Amlodipino.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Triplexor[®] en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Vía de administración: Para administración oral.

Interacciones:

Componente	Interacción conocida con el producto siguiente	Interacción con otro medicamento
Perindopril / Indapamida	Litio	Durante la administración concomitante de litio con IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio e intensificar el riesgo de toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso asociado de Perindopril e Indapamida con litio, pero si la asociación resulta necesaria, se deberá realizar un seguimiento

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		cuidadoso de los niveles séricos de litio
Perindopril	Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, solos o asociados), potasio (sales)	Los IECA atenúan la pérdida de potasio inducida por el diurético. Los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, los inmunosupresores (p. ej., ciclosporinas), los antagonistas de los receptores de angiotensina o los sucedáneos de la sal que contienen potasio pueden ocasionar un aumento significativo del potasio sérico (potencialmente mortal). Si está indicado el uso concomitante debido a una hipopotasemia documentada, se deberán utilizar con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico y mediante ECG.
Amlodipino	Dantroleno (infusión)	Se han descrito fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular en animales en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio, como Amlodipino, en pacientes con riesgo de hipertermia maligna, así como durante el tratamiento de hipertermia maligna.
	Pomelo o zumo de pomelo	La biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, con lo que se intensifican los efectos antihipertensivos.
Uso concomitante con precauciones especiales de empleo:		
Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Baclofeno	Aumento del efecto antihipertensivo. Si es necesario, vigilar la presión arterial y la función renal y adaptar la posología del antihipertensivo.
Perindopril/ Indapamida	Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico en dosis altas)	Cuando los IECA se administran simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede tener lugar una reducción del efecto

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		<p>antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede llevar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una deficiente función renal preexistente. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados y debe considerarse un seguimiento de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.</p>
Perindopril	Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes)	<p>La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede incrementar el efecto hipoglucémico en diabéticos tratados con insulina o con sulfamidas hipoglucemiantes. La aparición de episodios de hipoglucemia es muy rara (mejora de la tolerancia a la glucosa con la consecuente reducción de los requisitos de insulina).</p>
	Indapamida	<p>Debido al riesgo de hipopotasemia, la Indapamida debe administrarse con precaución cuando se asocie a medicamentos que inducen taquicardia helicoidal (torsades de pointes), tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); - antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); - algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida); - otras sustancias tales como

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		<p>bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina i.v., metadona, astemizol, terfenadina. Prevenir la hipopotasemia y, si es necesario, corregirla: vigilancia del intervalo QT.</p>
	<p>Anfotericina B (vía i.v.), glucocorticoides y mineralocorticoides (vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes</p>	<p>Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo). Vigilar la potasemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta especialmente en caso de terapia con glucósidos cardíacos. Utilizar laxantes no estimulantes.</p>
	<p>Preparados digitálicos</p>	<p>La hipopotasemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Vigilancia de la potasemia, ECG y, si es necesario, ajuste del tratamiento.</p>
<p>Amlodipino</p>	<p>Agentes inductores de CYP3A4</p>	<p>No hay datos acerca del efecto de los inductores de CYP3A4 sobre el Amlodipino. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>) puede reducir la concentración plasmática de Amlodipino. El Amlodipino debe administrarse con cautela junto con los inductores de CYP3A4.</p>
	<p>Agentes inhibidores de CYP3A4</p>	<p>El uso concomitante de Amlodipino con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede aumentar significativamente la exposición al Amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas resulta, a veces, más acusada en las personas de edad avanzada. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y el ajuste</p>

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		posológico.
Uso concomitante a tener en consideración:		
Perindopril/ Indapamida/ Amlodipino	Antidepresivos de tipo imipramínico (tricíclicos), neurolepticos	Mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
	otros antihipertensivos	El uso de otros antihipertensivos podría incrementar el efecto antihipertensivo
	Corticoides, tetracosactida	Reducción del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina debida a los corticoides).
Perindopril	Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida	La administración concomitante con IECA puede acentuar el riesgo de leucopenia
	Anestésicos	Los IECA pueden potenciar los efectos hipotensores de algunos anestésicos
	Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)	El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede causar hipovolemia y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Perindopril.
	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 un IECA, incluyendo Perindopril.
Indapamida	Metformina:	Acidosis láctica debida a la metformina, desencadenada por una posible insuficiencia renal funcional relacionada con los diuréticos y, en particular, con los diuréticos del asa. No emplear metformina cuando la creatininemia es mayor de 15 mg/l (135 micromoles/l) en el hombre y 12 mg/l (110 micromoles/l) en la mujer.
	Medios de contraste yodados	En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, es mayor el riesgo de insuficiencia renal aguda, en

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

		particular si se utilizan dosis elevadas de medios de contraste yodados. Se debe hidratar al paciente antes de la administración del producto yodado.
	Calcio (sales)	Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria de calcio.
	Ciclosporina	Riesgo de aumento de la creatininemia sin modificación de los niveles circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de reducción hidrosalina.

Efectos adversos:

Resumen tabulado de reacciones adversas.

Durante el tratamiento, se han observado las reacciones adversas siguientes con Perindopril, Indapamida o Amlodipino, que se ordenan con esta frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Categoría sistémica MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Perindopril	Indapamida	Amlodipino
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara	Muy rara	-
	Anemia aplásica	-	Muy rara	Muy rara
	Pancitopenia	Muy rara	-	-
	Disminución de la hemoglobina y del hematocrito	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	Muy rara	-	-
	Leucopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Neutropenia	Muy rara	-	-
	Anemia hemolítica	Muy rara	Muy rara	-

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	No conocida	-	-
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones alérgicas	-	-	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia	No conocida	-	-
	Hiperglucemia	-	-	Muy rara
	Hipercalcemia	-	Rara	-
	Hipoglucemia	No conocida	-	-
	Disminución de potasio con hipopotasemia, particularmente grave en determinadas poblaciones de alto riesgo	-	No conocida	-
	Hiponatremia con hipovolemia causantes de deshidratación e hipotensión ortostática	No conocida	No conocida	-
Trastornos psiquiátricos	Confusión	-	-	Rara
	Insomnio	-	-	Poco frecuente
	Alteraciones del estado de ánimo (incluyendo ansiedad)	-	-	Poco frecuente
	Trastornos del estado de ánimo	Poco frecuente	-	-
	Depresión	-	-	Poco frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente	-	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Rara	Frecuente
	Parestesia	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Vértigo	Frecuente	Rara	-
	Confusión	Muy rara	-	-
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía	-	-	Muy rara

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	periférica			
	Hipoestesia	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	-	Poco frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Síncope	No conocida	No conocida	Poco frecuente
	Somnolencia	No conocida	-	Frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Frecuente	-	Poco frecuente
	Diplopía	-	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Frecuente	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, posiblemente secundaria a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	Muy rara
	Palpitaciones	No conocida	-	Frecuente
	Taquicardia helicoidal (torsades de pointes) (potencialmente mortal)	-	No conocida	-
	Taquicardia	No conocida	-	-
Trastornos vasculares	Rubefacción	-	-	Frecuente
	Hipotensión (y efectos asociados con la hipotensión)	Frecuente	Muy rara	Poco frecuente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Ictus, posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	Muy rara	-	-
	Vasculitis	No conocida	-	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente	-	Muy rara
	Disnea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Broncospasmo	Poco frecuente	-	-
	Neumonía eosinofílica	Muy rara	-	-
	Rinitis	Muy rara	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	-	Frecuente
	Anorexia	Frecuente	Frecuente	-
	Estreñimiento	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Frecuente	-	-
	Dispepsia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Náuseas	Frecuente	Rara	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente	Rara	Poco frecuente
	Alteraciones del tránsito intestinal	-	-	Poco frecuente
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	No conocida	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Enzimas hepáticas elevadas (compatibles, casi siempre, con colestasis)	-	-	Muy rara

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Función hepática anómala	-	Muy rara	-
	Posible aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática	-	No conocida	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema de Quincke	-	-	Muy rara
	Prurito	Frecuente	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	-	Poco frecuente
	Exantemas maculopapulares	Frecuente	-	-
	Erupciones maculopapulares	-	Frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Angioedema	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en sujetos predispuestos a reacciones alérgicas y asmáticas	-	Poco frecuente	-
	Alopecia	-	-	Poco frecuente
	Púrpura	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambio de color de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	-	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	-	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Muy rara	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Necrólisis	-	Muy rara	-

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	epidérmica tóxica			
	Eccema	No conocida	-	-
	Reacciones de fotosensibilidad	No conocida	No conocida	Muy rara
	Posible empeoramiento de un eritematoso sistémico previo	-	No conocida	-
	Penfigoide	No conocida	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Frecuente	-	Poco frecuente
	Edema maleolar	-	-	Frecuente
	Artralgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Mialgia	No conocida	-	Poco frecuente
	Dolor de espalda	-	-	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Poco frecuente	-	-
	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	-	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal aguda	Muy rara	-	-
	Fallo renal	-	Muy rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuente	-	Poco frecuente
	Fatiga	-	Rara	Frecuente
	Edema	-	-	Frecuente
	Sudoración	Poco frecuente	-	-
	Dolor torácico	No conocida	-	Poco frecuente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar general	No conocida	-	Poco frecuente
	Edema periférico	No conocida	-	-
	Fiebre	No conocida	-	-
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, disminución de peso	-	-	Poco frecuente
	Elevación de la bilirrubina sérica	Rara	-	-
	Elevación de las enzimas hepáticas	Rara	No conocida	-
	Aumentos de la urea en sangre y de la creatinina en suero	No conocida	-	-
	Prolongación de QT en el electrocardiograma	-	No conocida	-
	Aumento de la glucemia	-	No conocida	-
	Aumento del ácido úrico en sangre	-	No conocida	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	No conocida	-	-

Condición de Venta: Venta con prescripción médica.

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

La Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones lo referente a la asociación con Aliskireno en pacientes con Diabetes Mellitus y/o insuficiencia renal moderada o severa. Teniendo en cuenta lo anterior el interesado debe ajustar el resumen de las Características del Producto y el inserto para el producto de la referencia.

3.1.4.3. PRAVAFEN®

Expediente : 20065771

Radicado : 2013093002

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 20/08/2013
Interesado : Euroetika LTDA.
Fabricante : Laboratoires SMB S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene pravastatina sódica 40 mg + fenofibrato 160mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Pravafen está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta caracterizada por unos valores elevados de triglicéridos y unos valores bajos de colesterol HDL, y cuyos valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).

- Niños y adolescentes (menores de 18 años).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado en más de 60 ml/min).
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa
- Embarazo y lactancia
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.

Precauciones: Las propiedades farmacocinéticas de Pravafen no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a Pravafen.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre 30 y 40 veces por encima del LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de Pravafen y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

Antes del inicio del tratamiento

Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros factores potenciales que pueden causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si el valor basal de CK está significativamente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente.

Durante el tratamiento

En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere oportuna.

Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En esos casos deben medirse los valores de CK.

Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento con Pravafen. Se debe considerar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con Pravafen.

Trastornos hepatobiliares

Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento.

Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.

Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento si la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.

Se recomienda precaución cuando se administre Pravafen a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis

Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción del colédoco.

Trastornos renales y urinarios

Pravafen está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.

El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es mayor de 60 ml/min.

Neumopatía intersticial

Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento con Pravafen.

Colelitiasis

El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de Pravafen debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos

En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo frente a 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo (48/4900 pacientes) frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); $p = 0,074$). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo, Pravafen también lo está.

No se han realizado estudios de Pravafen en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina esta contraindica durante la lactancia, Pravafen también lo está

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de *Pravafen* es de una cápsula al día.

Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento con *Pravafen* suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

El tratamiento con Pravafen debe prescribirse después de haber evaluado la función renal.

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de Pravafen en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pravafen está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pravafen no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Población pediátrica (< 18 años de edad).

El uso de Pravafen en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia.

Forma de administración

La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, Pravafen debe tomarse con alimentos

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones con Pravafen; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con la pravastatina

Colestiramina/colestipol

La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.

Ciclosporina

La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.

Productos metabolizados por el citocromo P450

La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol).

En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la $C_{máx}$ (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la $C_{máx}$ (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.

Otros medicamentos

En estudios de interacciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes que la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato

Resinas secuestradoras de ácidos biliares

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, éste debe tomarse una hora antes, o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con la absorción de fenofibrato.

Anticoagulantes orales

El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Ciclosporina

Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos

Pravafen debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar Pravafen diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones dietéticas, se recomienda tomar Pravafen con alimentos

Efectos Adversos: Más de 1 566 pacientes han recibido Pravafen en ensayos clínicos. Las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias.

Reacciones adversas generales con Pravafen

A continuación se indican las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican en el orden siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus agravada, Obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos.	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las transaminasas.	Frecuentes

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

	Dolor hepático, elevación de la gammaglutamil transferasa	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de la creatina fosfoquinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento del aclaramiento renal de creatinina, Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso.	Poco frecuentes

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.

- Nueva asociación.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.

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

Composición: Cada cápsula dura contiene pravastatina sódica 40 mg + fenofibrato 160mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Pravafen[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta caracterizada por unos valores elevados de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

triglicéridos y unos valores bajos de colesterol HDL, y cuyos valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg de manera independiente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).

- Niños y adolescentes (menores de 18 años).
- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado en más de 60 mL/min).
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa
- Embarazo y lactancia
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.

Precauciones: Las propiedades farmacocinéticas de Pravafen[®] no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a Pravafen[®].

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

30 y 40 veces por encima del LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de Pravafen[®] y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

Antes del inicio del tratamiento

Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros factores potenciales que pueden causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario.

Si el valor basal de CK está significativamente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente.

Durante el tratamiento

En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada tres (3) meses durante los primeros doce (12) meses de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere oportuna.

Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En esos casos deben medirse los valores de CK.

Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento con Pravafen[®]. Se debe considerar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con Pravafen[®].

Trastornos hepatobiliares

Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento.

Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres (3) meses durante los doce (12) primeros meses de tratamiento y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.

Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento si la elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.

Se recomienda precaución cuando se administre Pravafen[®] a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis

Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción del colédoco.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos renales y urinarios

Pravafen[®] está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento, cada tres (3) meses durante los doce (12) primeros meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico considere necesaria.

El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es mayor de 60 mL/min.

Neumopatía intersticial

Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento con Pravafen[®].

Colelitiasis

El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colestiasis. Si se sospecha la presencia de colestiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de Pravafen[®] debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos

En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo frente a 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo (48/4900 pacientes) frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); $p = 0,074$). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Lactosa

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Advertencias: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo, Pravafen[®] también lo está.

No se han realizado estudios de Pravafen[®] en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina esta contraindica durante la lactancia, Pravafen[®] también lo está.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada de pravafen[®] es de una cápsula al día.

Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento con Pravafen[®] suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores y, si en el plazo de tres (3) meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

El tratamiento con Pravafen[®] debe prescribirse después de haber evaluado la función renal.

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de Pravafen[®] en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pravafen[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.)

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pravafen[®] no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica (< 18 años de edad).

El uso de Pravafen[®] en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia.

Forma de administración

La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, Pravafen[®] debe tomarse con alimentos.

Vía de administración: Oral

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones con Pravafen[®]; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con la pravastatina

Colestiramina/colestipol

La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 50 % la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después que la colestiramina, o una hora antes que el colestipol.

Ciclosporina

La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esa combinación.

Productos metabolizados por el citocromo P450

La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol).

En uno de dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la $C_{\text{máx}}$ (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la $C_{\text{máx}}$ (127 %). Aunque esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.

Otros medicamentos

En estudios de interacciones no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes que la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato

Resinas secuestradoras de ácidos biliares

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, éste debe tomarse una hora antes, o entre

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con la absorción de fenofibrato.

Anticoagulantes orales

El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Ciclosporina

Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos

Pravafen[®] debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato.

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar Pravafen[®] diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones dietéticas, se recomienda tomar Pravafen[®] con alimentos.

Efectos Adversos: Más de 1 566 pacientes han recibido Pravafen[®] en ensayos clínicos. Las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias.

Reacciones adversas generales con Pravafen[®]

A continuación se indican las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican en el orden siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus agravada, Obesidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Alteración del sueño como insomnio y pesadillas	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos.	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas.	Frecuentes
	Dolor hepático, elevación de la gammaglutamil transferasa	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Artralgia, dolor de espalda, elevación de la creatina fosfoquinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento del aclaramiento renal de creatinina, Insuficiencia renal	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso.	Poco frecuentes

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N50

3.1.4.4. PROTOS D 2 g/ 1.000 UI

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 20055839
Radicado : 2012136963 / 2013088308
Fecha : 2012/11/20
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio y 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Forma farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D.
Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación post-quirúrgica o reposo prolongado en cama.
Hipercalcemia o hipercalciuria
Hipervitaminosis D.

Precauciones y advertencias:

Ranelato de estroncio

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protos D si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. De conformidad con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protos D por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se sopesará de manera individual.

Tromboembolia venosa

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos D está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protos D.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos D tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con Protos D debe interrumpirse.

Reacciones cutánea

Con el uso de ranelato de estroncio se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ranelato de estroncio.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con ranelato de estroncio y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de ranelato de estroncio, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con ranelato de estroncio en este paciente.

Interacción con pruebas analíticas

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Colecalciferol

La vitamina D₃ puede aumentar la magnitud de hipercalcemia y/o hipercalciuria en pacientes con alguna enfermedad que curse con una sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma, sarcoidosis). La prescripción de Protos D debe hacerse con precaución en estos pacientes, y se acompañará de un control de las concentraciones de calcio sérico y urinario.

Protos D debe prescribirse con precaución en pacientes con una excreción renal anómala de calcio y fosfato, en los que será preciso vigilar los efectos del medicamento sobre las concentraciones de ambos.

Excipientes

Protos D contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada consiste en un sobre una vez al día, por vía oral.

Dada la naturaleza de la enfermedad tratada, Protos D está destinado al uso a largo plazo.

La absorción del ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, de modo que Protos D debe administrarse entre las comidas. Como Protos D se absorbe lentamente, debe tomarlo preferiblemente al acostarse, si es posible, dos horas después de cenar como mínimo.

Pacientes de edad avanzada

Se han constatado la eficacia y la seguridad del ranelato de estroncio para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad (en

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

los estudios se ha incluido incluso a mujeres de 100 años). No es necesario el ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Protos D no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min) no precisan ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Como el ranelato de estroncio no se metaboliza, los pacientes con insuficiencia hepática no precisan ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Protos D en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de administración: Para uso Oral.

Interacciones: Los alimentos, la leche y los productos lácteos y los medicamentos que contienen calcio pueden reducir la biodisponibilidad del ranelato de estroncio en un 60-70%. Por eso, hay que separar la administración de Protos D y de dichos productos, como mínimo, dos horas.

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina y las quinolonas administradas por vía oral y, en consecuencia, podrían reducir su absorción, se desaconseja la administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución, el tratamiento con Protos D debe suspenderse mientras se administren la tetraciclina o las quinolonas por vía oral.

En un estudio de interacción clínica in vivo se comprobó que la administración de los hidróxidos de aluminio y magnesio, bien dos horas antes o junto con el ranelato de estroncio, reducía ligeramente la absorción del ranelato de estroncio (descenso de AUC del 20-25%), mientras que la absorción apenas se modificaba cuando el antiácido se administraba dos horas después del ranelato de estroncio. Por consiguiente, es preferible tomar los antiácidos, como mínimo, dos horas después de Protos D.

No obstante, si esta pauta posológica no es factible, dada la recomendación de administrar Protos D al acostarse, se puede aceptar la ingestión concomitante.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los ensayos clínicos no se apreció ningún indicio de interacción clínica o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio con los fármacos que es de esperar que se prescriban habitualmente junto con PROTOS D a la población destinataria. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H₂ inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta-2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

Colecalciferol:

Los aceites minerales, el orlistat y los secuestradores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina y colestipol) pueden afectar a la absorción de vitamina D. Los anticonvulsivos, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.

Efectos adversos: El ranelato de estroncio se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Las tasas de incidencia generales de las reacciones adversas causadas por el ranelato de estroncio no difirieron de las del placebo y las reacciones adversas tuvieron, por lo común, un carácter leve y pasajero. Las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas (1,3% en el grupo del placebo y 2,2% en el del ranelato de estroncio).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para las pacientes tratadas con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.

Las reacciones adversas, definidas como los acontecimientos adversos al menos posiblemente atribuibles al ranelato de estroncio, que sucedieron en los estudios de fase III se enumeran a continuación empleando la convención siguiente (frecuencia frente al placebo): muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico Categoría de frecuencias Reacciones adversas	Porcentaje de Pacientes que experimentan la reacción adversa	
	Tratamiento	
	Ranelato de estroncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida: ^a Estado de confusión Insomnio	- - -	- - -
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Cefalea Trastornos de la consciencia Pérdida de memoria Poco frecuentes: Crisis convulsivas	 3,3% 2,6% 2,5% 0,4%	 2,7% 2,1% 2,0% 0,1%
Trastornos vasculares Frecuentes: Tromboembolia venosa (TEV)	 2,7%	 1,9%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuencia no conocida: ^a		

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hiperreactividad bronquial	-	-
Trastornos gastrointestinales		
Frecuentes:		
Náuseas	7,1%	4,6%
Diarrea	7,0%	5,0%
Heces blandas	1,0%	0,2%
Frecuencia no conocida: ^a		
Vómitos	-	-
Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Reflujo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Estreñimiento	-	-
Flatulencia	-	-
Trastornos hepatobiliares		
Frecuencia no conocida: ^a		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Hepatitis	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Frecuentes:		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%
Raras:		
DRESS	-	-
Muy raras:		
Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	-	-
Frecuencia no conocida: ^a		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuencia no conocida: ^a		
Artromialgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Frecuencia no conocida: ^a		
Edema periférico	-	-
Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuencia no conocida: ^a		

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Insuficiencia de la médula ósea	-	-
Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Exploraciones complementarias		
Frecuentes:		
Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK) ^b	1,4%	0,6%

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Inserto versión Noviembre 2012.
- Resumen de las Características del Producto versión Noviembre 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada sobre contiene 2 g de ranelato de estroncio y 25 µg (1.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3).

Forma farmacéutica: Gránulos.

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas con riesgo de insuficiencia de vitamina D.
Protos D reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**Episodios de tromboembolismo venoso (TEV) actuales o previos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
Inmovilización permanente o temporal debida p. ej. a recuperación postquirúrgica o reposo prolongado en cama.
Hipercalcemia o hipercalciuria
Hipervitaminosis D.**

Precauciones y advertencias:

Ranelato de estroncio

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea entre pacientes con insuficiencia renal grave tratados con ranelato de estroncio, se desaconseja el uso de Protos D si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min. De conformidad con la buena práctica clínica, se aconseja una evaluación periódica de la función renal de los pacientes con insuficiencia renal crónica. La continuación del tratamiento con Protos D por parte de los pacientes con insuficiencia renal grave se sopesará de manera individual.

Tromboembolia venosa

En los estudios de fase III, controlados con placebo, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una mayor incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV), incluida la embolia pulmonar. Se ignora la causa de este hallazgo. Protos D está contraindicado en pacientes con antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso y debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de TEV.

Cuando se trate a pacientes mayores de 80 años con riesgo de TEV, debe reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento con Protos D.

Se debe interrumpir el tratamiento con Protos D tan pronto como sea posible en el caso de una enfermedad o un proceso que conlleve una inmovilización y tomar las medidas preventivas adecuadas. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la dolencia inicial se ha resuelto y el paciente ha recuperado totalmente la movilidad. Cuando se produce una TEV, el tratamiento con Protos D debe interrumpirse.

Reacciones cutánea

Con el uso de ranelato de estroncio se han notificado reacciones cutáneas con amenaza vital (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ),

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas y llevar un control cuidadoso de las reacciones cutáneas. El mayor riesgo para la aparición de SSJ o NET está dentro de las primeras semanas de tratamiento y por lo general alrededor de las 3-6 semanas para DRESS.

Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET (ej.: erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) o DRESS (ej.: erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y afectación orgánica (ej.: adenopatía, hepatitis, nefropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial)), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con ranelato de estroncio.

Los mejores resultados en el control del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y de la interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada temprana se asocia con un mejor pronóstico. El desenlace clínico de DRESS es favorable en la mayoría de los casos tras la interrupción del tratamiento con ranelato de estroncio y tras el inicio de terapia con corticosteroides. La recuperación podría ser lenta y se han notificado recidivas del síndrome en algunos casos tras suspender la terapia con corticosteroides.

Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso de ranelato de estroncio, no se debe reiniciar en ningún momento el tratamiento con ranelato de estroncio en este paciente.

Interacción con pruebas analíticas

El estroncio interfiere los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio. Por eso, en la práctica clínica, para medir con exactitud las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio se requieren métodos de espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo o bien de espectrometría de absorción atómica.

Colecalciferol

La vitamina D₃ puede aumentar la magnitud de hipercalcemia y/o hipercalciuria en pacientes con alguna enfermedad que curse con una sobreproducción descontrolada de calcitriol (p. ej., leucemia, linfoma,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sarcoidosis). La prescripción de Protos D debe hacerse con precaución en estos pacientes, y se acompañará de un control de las concentraciones de calcio sérico y urinario.

Protos D debe prescribirse con precaución en pacientes con una excreción renal anómala de calcio y fosfato, en los que será preciso vigilar los efectos del medicamento sobre las concentraciones de ambos.

Excipientes

Protos D contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada consiste en un sobre una vez al día, por vía oral.

Dada la naturaleza de la enfermedad tratada, Protos D está destinado al uso a largo plazo.

La absorción del ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, de modo que Protos D debe administrarse entre las comidas. Como Protos D se absorbe lentamente, debe tomarlo preferiblemente al acostarse, si es posible, dos horas después de cenar como mínimo.

Pacientes de edad avanzada

Se han constatado la eficacia y la seguridad del ranelato de estroncio para mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de una amplia franja de edad (en los estudios se ha incluido incluso a mujeres de 100 años). No es necesario el ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

Protos D no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 mL/min) no precisan ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Como el ranelato de estroncio no se metaboliza, los pacientes con insuficiencia hepática no precisan ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Protos D en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de administración: Para uso Oral.

Interacciones: Los alimentos, la leche y los productos lácteos y los medicamentos que contienen calcio pueden reducir la biodisponibilidad del ranelato de estroncio en un 60-70%. Por eso, hay que separar la administración de Protos D y de dichos productos, como mínimo, dos horas.

Como los cationes divalentes pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con la tetraciclina y las quinolonas administradas por vía oral y, en consecuencia, podrían reducir su absorción, se desaconseja la administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos. Como medida de precaución, el tratamiento con Protos D debe suspenderse mientras se administren la tetraciclina o las quinolonas por vía oral.

En un estudio de interacción clínica in vivo se comprobó que la administración de los hidróxidos de aluminio y magnesio, bien dos horas antes o junto con el ranelato de estroncio, reducía ligeramente la absorción del ranelato de estroncio (descenso de AUC del 20-25%), mientras que la absorción apenas se modificaba cuando el antiácido se administraba dos horas después del ranelato de estroncio. Por consiguiente, es preferible tomar los antiácidos, como mínimo, dos horas después de Protos D.

No obstante, si esta pauta posológica no es factible, dada la recomendación de administrar Protos D al acostarse, se puede aceptar la ingestión concomitante.

En los ensayos clínicos no se apreció ningún indicio de interacción clínica o de aumento relevante de los valores sanguíneos de estroncio con los fármacos que es de esperar que se prescriban habitualmente junto con PROTOS D a la población destinataria. Estos medicamentos comprendían: antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetilsalicílico), anilidas (como el paracetamol), antagonistas H₂ inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para las enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

antagonistas de la angiotensina II, agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta-2, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

Colecalciferol:

Los aceites minerales, el orlistat y los secuestradores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina y colestipol) pueden afectar a la absorción de vitamina D. Los anticonvulsionantes, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D.

Efectos adversos: El ranelato de estroncio se ha investigado en ensayos clínicos donde intervinieron casi 8.000 participantes. La seguridad a largo plazo se ha evaluado en estudios de fase III entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio (n=3.352) o placebo (n=3.317) a lo largo de 60 meses, como máximo. La media de edad en el momento de la inclusión era de 75 años y el 23% de las pacientes reclutadas tenía entre 80 y 100 años.

No hubo ninguna diferencia en la naturaleza de las reacciones adversas entre los diferentes grupos tratados, con independencia de que las pacientes tuvieran una edad inferior o superior a 80 años en el momento de la inclusión.

Las tasas de incidencia generales de las reacciones adversas causadas por el ranelato de estroncio no difirieron de las del placebo y las reacciones adversas tuvieron, por lo común, un carácter leve y pasajero. Las reacciones adversas más frecuentes consistieron en náuseas y diarrea que, por regla general, aparecieron al comienzo del tratamiento sin que luego se apreciaran grandes diferencias entre los grupos. La retirada del tratamiento obedeció, sobre todo, a las náuseas (1,3% en el grupo del placebo y 2,2% en el del ranelato de estroncio).

En los estudios de fase III, la incidencia anual de tromboembolia venosa (TEV) observada a lo largo de 5 años se aproximó a 0,7%; el riesgo relativo para las pacientes tratadas con ranelato de estroncio resultó de 1,4 en comparación con el del placebo (95% CI = [1,0; 2,0]).

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y/o durante la utilización post-comercialización con ranelato de estroncio.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las reacciones adversas, definidas como los acontecimientos adversos al menos posiblemente atribuibles al ranelato de estroncio, que sucedieron en los estudios de fase III se enumeran a continuación empleando la convención siguiente (frecuencia frente al placebo): muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Porcentaje de	
	Pacientes	que
Categoría de frecuencias	experimentan	la
Reacciones adversas	reacción adversa	
	Tratamiento	
	Ranelato de estroncio (n=3352)	Placebo (n=3317)
Trastornos psiquiátricos		
Frecuencia no conocida: ^a		
Estado de confusión	-	-
Insomnio	-	-
Trastornos del sistema nervioso		
Frecuentes:		
Cefalea	3,3%	2,7%
Trastornos de la consciencia	2,6%	2,1%
Pérdida de memoria	2,5%	2,0%
Poco frecuentes:		
Crisis convulsivas	0,4%	0,1%
Trastornos vasculares		
Frecuentes:		
Tromboembolia venosa (TEV)	2,7%	1,9%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuencia no conocida: ^a		
Hiperreactividad bronquial	-	-
Trastornos gastrointestinales		
Frecuentes:		
Náuseas	7,1%	4,6%
Diarrea	7,0%	5,0%
Heces blandas	1,0%	0,2%
Frecuencia no conocida: ^a		
Vómitos	-	-

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dolor abdominal	-	-
Irritación de la mucosa oral (estomatitis y/o úlceras bucales)	-	-
Reflujo gastroesofágico	-	-
Dispepsia	-	-
Estreñimiento	-	-
Flatulencia	-	-
Trastornos hepatobiliares		
Frecuencia no conocida: ^a		
Aumento de las transaminasas séricas (asociado con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Hepatitis	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Frecuentes:		
Dermatitis	2,3%	2,0%
Eccema	1,8%	1,4%
Raras:		
DRESS	-	-
Muy raras:		
Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	-	-
Frecuencia no conocida: ^a		
Reacciones de hipersensibilidad cutánea (erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema)	-	-
Alopecia	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuencia no conocida: ^a		
Artralgias (calambres musculares, mialgias, dolores óseos, artralgias y dolores en las extremidades)	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Frecuencia no conocida: ^a		
Edema periférico	-	-
Fiebre (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuencia no conocida: ^a		
Insuficiencia de la médula ósea	-	-
Eosinofilia (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Linfadenopatía (asociada con reacciones de hipersensibilidad cutánea)	-	-
Exploraciones complementarias		

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Frecuentes:

Aumento de la Creatina-fosfocinasa sanguínea (CPK)^b 1,4%

0,6%

Condición de Venta: Bajo prescripción médica.

Norma Farmacológica: 8.2.6.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Noviembre 2012 y el Resumen de las Características del Producto versión Noviembre 2012 para el producto de la referencia.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. LUBIPRON®

Expediente : 20065786

Radicado : 2013093167

Fecha : 20/08/2013

Interesado : Galeno Química S.A.

Fabricante : Manufacturera Mundial Farmacéutica S.A.

Composición:

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 8 µg de lubiproston.

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 16 µg de lubiproston.

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 24 µg de lubiproston.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido.

Indicaciones: Lubipron® 8 µg, 16 µg ó 24 µg en cápsulas duras con contenido líquido, está indicado para el tratamiento del Estreñimiento crónico idiopático y ha mostrado ser útil en el síndrome de intestino irritable con estreñimiento.

Contraindicaciones: Lubiproston está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. En pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica sospechada o confirmada.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Precauciones: Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener un test negativo de embarazo antes de iniciar tratamiento con Lubiproston y deber ser capaz de cumplir con medidas eficaces anticonceptivas. Los pacientes en tratamiento con Lubiproston pueden experimentar náuseas, la administración concomitante con alimentos puede disminuir las náuseas. Lubiproston no debe ser prescrito a pacientes con diarrea severa. Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento, además los pacientes deben ser instruidos para informar al médico si presentan diarrea severa, en pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción mecánica gastrointestinal, el médico debe evaluar a fondo para confirmar la ausencia de obstrucción antes de iniciar la terapia con Lubiproston. Existen estudios que reportan la aparición de disnea durante el uso de Lubiproston, los pacientes reportan una sensación de opresión en el pecho, dificultad para respirar y usualmente se presenta entre 30 a 60 minutos después de tomar la primera dosis. Generalmente esta sintomatología se resuelve en pocas horas después de la dosis, pero se han reportado en forma frecuente la recurrencia de la sintomatología con las siguientes dosis.

Advertencias:

Embarazo, lactancia y/o uso en pediatría:

Embarazo: Categoría C de la FDA, la seguridad de Lubiproston durante el embarazo no se ha evaluado en humanos. En estudios llevados a cabo en animales Lubiproston mostro que tiene un potencial de producir pérdida fetal. Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener un test negativo de embarazo antes de iniciar tratamiento con Lubiproston y deben ser capaces de cumplir con medidas eficaces anticonceptivas.

Lactancia: no se conoce si Lubiproston se excreta por leche materna. Como muchos medicamentos se excretan por leche materna y tiene el potencial de producir reacciones adversas serias en el lactante, debe evaluarse cuidadosamente para decidir si se discontinúa la lactancia o se discontinúa el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Pediatría: La seguridad y la eficacia en pediatría no ha sido estudiada.

Dosificación y Grupo Etario: Administración por vía oral: en adultos el rango de dosificación de Lubipron[®] se encuentra entre 8 a 24 mcg cada 12 horas, según

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

la indicación y severidad del cuadro. Se recomienda tomar la capsula dura con contenido liquido con los alimentos y con agua para reducir la aparición de nausea, la capsula debe tragarse entera y no debe partirse o masticarse.

Los pacientes que presenten nausea o diarrea severas, o disnea deben informar al médico tratante. Los pacientes pueden presentar disnea dentro de la primera hora de la toma de la primera dosis. Este síntoma usualmente se resuelve dentro de las 3 horas siguientes, pero puede reaparecer con la dosificación repetida.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No reporta

Efectos Adversos: Los efectos secundarios reportados en los diferentes estudios con el uso de Lubiproston tanto en estreñimiento crónico idiopático como en síndrome de intestino irritable con estreñimiento, que se presentaron con mayor frecuencia fueron nausea, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia.

Con el uso de 24 µg de Lubiproston dos veces al día la tolerabilidad en general fue buena sin la presencia de efectos adversos serios relacionados con el tratamiento, a través de todos los estudios, la nausea fue el efecto adverso más común, presentándose hasta en un 31% de los pacientes. La nausea fue de severidad leve a moderada en la mayoría de pacientes y genero abandono del tratamiento en un 8,7% de estos pacientes. Sin embargo, no se incrementa el riesgo de presentar nausea con el uso prolongado de Lubiproston. El uso de dosis por debajo de 24 µg dos veces al día, podría disminuir la frecuencia de las nauseas así como el administrar el medicamento con las comidas disminuye igualmente la nausea. Con el uso de dosis menores de Lubiproston como 8 µg dos veces al día, usado en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento, la frecuencia de la nausea se reporto en 8%, diarrea 7%, dolor abdominal 5% y distensión abdominal 3 %

Los siguientes efectos reportados fueron la diarrea y el dolor de cabeza, en alrededor del 13 %, la diarrea se considero severa en 3,4% de pacientes y un 2,2% discontinuó el tratamiento por esta causa. Es importante agregar que no se presentaron efectos clínicamente significativos en el balance electrolítico sérico en los pacientes que recibieron Lubiproston. El dolor abdominal, la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

distensión abdominal y la flatulencia fueron los otros efectos que se presentaron con frecuencia $\geq 5\%$ en los pacientes que recibieron Lubiproston.¹

Otros efectos adversos reportados con menor frecuencia fueron: vomito, heces blandas, discomfort abdominal, dispepsia, boca seca, mareo, edema, fatiga, discomfort torácico, disnea, Con frecuencia inferior al 1% se reportan incontinencia fecal, calambres musculares, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, hiperhidrosis, dolor faringolaríngeo, ansiedad, sudor frío, constipación, tos, desordenes funcional intestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis, hemorragia rectal disgeusia, eructos, influenza, inflamación de las articulaciones, mialgia, dolor, síncope, temblor, disminución del apetito, aumento de peso, palpitaciones, infecciones del tracto urinario, polaquiuria, letargia, ansiedad, depresión, aumento de los valores de alanina amino transferasa y aspartato amino transferasa.

Dentro de los reportes voluntarios postmarketing, se encuentran reacciones alérgicas, debilidad, aumento de la frecuencia cardiaca, calambres o espasmos musculares, astenia, síncope.

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:

- Nueva forma farmacéutica.
- Inclusión en normas farmacológicas

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

Composición:

**Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 8 μg de lubiproston.
Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 16 μg de lubiproston.
Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 24 μg de lubiproston.**

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicación: Tratamiento del estreñimiento crónico idiopático.

Contraindicaciones: Lubiproston está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. En pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica sospechada o confirmada.

Precauciones: Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener un test negativo de embarazo antes de iniciar tratamiento con Lubiproston y deber ser capaz de cumplir con medidas eficaces anticonceptivas. Los pacientes en tratamiento con Lubiproston pueden experimentar náuseas, la administración concomitante con alimentos puede disminuir las náuseas. Lubiproston no debe ser prescrito a pacientes con diarrea severa. Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento, además los pacientes deben ser instruidos para informar al médico si presentan diarrea severa, en pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción mecánica gastrointestinal, el médico debe evaluar a fondo para confirmar la ausencia de obstrucción antes de iniciar la terapia con Lubiproston. Existen estudios que reportan la aparición de disnea durante el uso de Lubiproston, los pacientes reportan una sensación de opresión en el pecho, dificultad para respirar y usualmente se presenta entre 30 a 60 minutos después de tomar la primera dosis. Generalmente esta sintomatología se resuelve en pocas horas después de la dosis, pero se han reportado en forma frecuente la recurrencia de la sintomatología con las siguientes dosis.

Advertencias:

Embarazo, lactancia y/o uso en pediatría:

Embarazo: Categoría C de la FDA, la seguridad de Lubiproston durante el embarazo no se ha evaluado en humanos. En estudios llevados a cabo en animales Lubiproston mostro que tiene un potencial de producir perdida fetal. Las mujeres que podrían quedar embarazadas deben tener un test negativo de embarazo antes de iniciar tratamiento con Lubiproston y deben ser capaces de cumplir con medidas eficaces anticonceptivas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lactancia: no se conoce si Lubiproston se excreta por leche materna. Como muchos medicamentos se excretan por leche materna y tiene el potencial de producir reacciones adversas serias en el lactante, debe evaluarse cuidadosamente para decidir si se descontinúa la lactancia o se descontinúa el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Pediatría: La seguridad y la eficacia en pediatría no ha sido estudiada.

Dosificación y Grupo Etario: Administración por vía oral: en adultos el rango de dosificación de Lubipron[®] se encuentra entre 8 a 24 mcg cada 12 horas, según la indicación y severidad del cuadro. Se recomienda tomar la cápsula dura con contenido líquido con los alimentos y con agua para reducir la aparición de náusea, la cápsula debe tragarse entera y no debe partirse o masticarse.

Los pacientes que presenten náusea o diarrea severas, o disnea deben informar al médico tratante. Los pacientes pueden presentar disnea dentro de la primera hora de la toma de la primera dosis. Este síntoma usualmente se resuelve dentro de las 3 horas siguientes, pero puede reaparecer con la dosificación repetida.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: No reporta.

Efectos Adversos: Los efectos secundarios reportados en los diferentes estudios con el uso de Lubiproston tanto en estreñimiento crónico idiopático como en síndrome de intestino irritable con estreñimiento, que se presentaron con mayor frecuencia fueron náusea, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia.

Con el uso de 24 µg de Lubiproston dos veces al día la tolerabilidad en general fue buena sin la presencia de efectos adversos serios relacionados con el tratamiento, a través de todos los estudios, la náusea fue el efecto adverso más común, presentándose hasta en un 31% de los pacientes. La náusea fue de severidad leve a moderada en la mayoría de pacientes y genero abandono del tratamiento en un 8,7% de estos pacientes. Sin embargo, no se incrementa el riesgo de presentar náusea con el uso prolongado de Lubiproston. El uso de dosis por debajo de 24

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

μg dos veces al día, podría disminuir la frecuencia de las náuseas así como el administrar el medicamento con las comidas disminuye igualmente la náusea. Con el uso de dosis menores de Lubiproston como 8 μg dos veces al día, usado en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento, la frecuencia de la náusea se reportó en 8%, diarrea 7%, dolor abdominal 5% y distensión abdominal 3 %

Los siguientes efectos reportados fueron la diarrea y el dolor de cabeza, en alrededor del 13 %, la diarrea se consideró severa en 3,4% de pacientes y un 2,2% discontinuó el tratamiento por esta causa. Es importante agregar que no se presentaron efectos clínicamente significativos en el balance electrolítico sérico en los pacientes que recibieron Lubiproston. El dolor abdominal, la distensión abdominal y la flatulencia fueron los otros efectos que se presentaron con frecuencia \geq 5% en los pacientes que recibieron Lubiproston.¹

Otros efectos adversos reportados con menor frecuencia fueron: vómito, heces blandas, discomfort abdominal, dispepsia, boca seca, mareo, edema, fatiga, discomfort torácico, disnea, Con frecuencia inferior al 1% se reportan incontinencia fecal, calambres musculares, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, hiperhidrosis, dolor faringolaríngeo, ansiedad, sudor frío, constipación, tos, desordenes funcional intestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis, hemorragia rectal disgeusia, eructos, influenza, inflamación de las articulaciones, mialgia, dolor, síncope, temblor, disminución del apetito, aumento de peso, palpitations, infecciones del tracto urinario, polaquirruia, letargia, ansiedad, depresión, aumento de los valores de alanina amino transferasa y aspartato amino transferasa.

Dentro de los reportes voluntarios postmarketing, se encuentran reacciones alérgicas, debilidad, aumento de la frecuencia cardiaca, calambres o espasmos musculares, astenia, síncope.

La Sala considera que el interesado debe incluir en Advertencias lo referente a la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.1.5.2. CITRO-K.

Expediente : 19931319
Radicado : 2013020170 / 2013090443/ 13062154
Fecha : 14/08/2013-30/07/2013
Interesado : Laboratorios Licol Ltda.

Composición: Cada tableta contiene citrato de potasio 1080 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Manejo de la acidosis tubular renal con cálculos de calcio, nefrolitiasis oxalato de calcio hipocitraúrica o de cualquier etiología, y en litiasis ácido úrica con o sin cálculos de calcio.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hiperkalemia. Un aumento grande de potasio en el suero puede producir un paro cardiaco. Tales condiciones incluyen insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus no controlada, deshidratación aguda, ejercicio físico activo en individuos incondicionados, insuficiencia suprarrenal, daño del tejido extensible, o la administración de un agente ahorrador de potasio. Contraindicado en pacientes con disfunciones del tracto gastrointestinal. No debe darse a pacientes con enfermedad úlcero-péptica. Administrar a mujeres en embarazo y niños menores de doce años, solo si es estrictamente necesario y según criterio del médico especialista.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013 numeral 3.1.5.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nueva forma farmacéutica “Tabletas de Liberación Prolongada”.
- Inserto versión 02 y fecha 22/02/2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dió respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta contiene citrato de potasio 1080 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Manejo de la acidosis tubular renal con cálculos de calcio, nefrolitiasis oxalato de calcio hipocitraúrica o de cualquier etiología, y en litiasis ácido úrica con o sin cálculos de calcio.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hiperkalemia. Un aumento grande de potasio en el suero puede producir un paro cardiaco. Tales condiciones incluyen insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus no controlada, deshidratación aguda, ejercicio físico activo en individuos incondicionados, insuficiencia suprarrenal, daño del tejido extensible, o la administración de un agente ahorrador de potasio. Contraindicado en pacientes con disfunciones del tracto gastrointestinal. No debe darse a pacientes con enfermedad úlcero-péptica. Administrar a mujeres en embarazo y niños menores de doce años, solo si es estrictamente necesario y según criterio del médico especialista.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 02 y fecha 22/02/2013, para el producto de la referencia.

Norma Farmacológica: 10.3.0.0.N10

**3.1.5.3. RIFAGAL® 200 mg CÁPSULA DURA CON CONTENIDO LÍQUIDO
RIFAGAL® 400 mg TABLETAS
RIFAGAL® 100 mg/5 mL SUSPENSIÓN**

Expediente : 20065788
Radicado : 2013093184
Fecha : 20/08/2013
Interesado : Galeno Química S.A.

Composición:

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 200 mg de rifaximina.
Cada tableta de contiene 400 mg de rifaximina

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada 5 mL de suspensión contiene 100 mg de rifaximina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido, Tabletas, Suspensión.

Indicaciones: Rifagal®, Rifaximina está indicada en el tratamiento de infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram positivas y Gram negativas sensibles a la Rifaximina. En la profilaxis pre y postquirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal. Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (Encefalopatía hepática).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Rifaximina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa).

Precauciones: Durante tratamientos prolongados a dosis elevadas, o en casos de lesión intestinal, podría producirse una ligera absorción del producto (aunque en general menos del 1%) y al eliminarse dar lugar a una coloración rojiza de la orina, hecho que carece de importancia relevante. Precauciones de uso: en caso de embarazo y durante la primera infancia, el producto deberá ser administrado solo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica.

Advertencias: Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Aunque no se ha evidenciado su acción teratógena, se recomienda la administración de Rifaximina con precaución y bajo control directo del médico.

Lactancia: no se conoce si Rifaximina se excreta por leche materna. Como muchos medicamentos se excretan por esta vía la Rifaximina deberá administrarse con precaución durante la lactancia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la incluir en normas farmacológicas el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 200 mg para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición:

Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 200 mg de rifaximina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido, Tabletas, Suspensión.

Indicaciones: Rifagal[®], Rifaximina está indicada en el tratamiento de infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram positivas y Gram negativas sensibles a la Rifaximina. En la profilaxis pre y postquirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal. Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (Encefalopatía hepática).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Rifaximina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa).

Precauciones: Durante tratamientos prolongados a dosis elevadas, o en casos de lesión intestinal, podría producirse una ligera absorción del producto (aunque en general menos del 1%) y al eliminarse dar lugar a una coloración rojiza de la orina, hecho que carece de importancia relevante. **Precauciones de uso:** en caso de embarazo y durante la primera infancia, el producto deberá ser administrado solo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica.

Advertencias: Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Aunque no se ha evidenciado su acción teratógena, se recomienda la administración de Rifaximina con precaución y bajo control directo del médico.

Lactancia: no se conoce si Rifaximina se excreta por leche materna. Como muchos medicamentos se excretan por esta vía la Rifaximina deberá administrarse con precaución durante la lactancia.

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N10

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar la posología en pediatría dado que no hay evidencia que sustente la utilidad del producto en ese grupo etario.

En cuanto a la concentración de 100 mg / 5 mL en suspensión, la Sala informa al interesado que ya se encuentra incluida en la Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10

Por último, la Sala considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos la utilidad y ventaja de la concentración de 400 mg, teniendo en cuenta que los estudios presentados se realizaron con la concentración de 550 mg.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. URSOLFAK®

Expediente : 20056633
Radicado : 2013083875
Fecha : 29/07/2013
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Losan Pharma GmbH

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de ácido ursodeoxicólico (Ursodiol)

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Disolución de cálculos de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar está intacta.

Contraindicaciones: Pacientes con enfermedad hepática crónica o inflamación del intestino o del colón, embarazo.

Precauciones y Advertencias: Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas debe tomarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros tres meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ -GT deben controlarse por el médico cada 4

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

semanas, posteriormente cada 3 meses. Además de permitir la identificación de los respondedores y no respondedores en los pacientes que están siendo tratados para cirrosis biliar primaria, este control puede también permitir la detección temprana de posible deterioro hepático, especialmente en pacientes con cirrosis biliar primaria en etapa avanzada.

Cuando se utiliza para disolución de cálculos biliares de colesterol:

Para permitir evaluar el progreso terapéutico y para la detección oportuna de la calcificación de los cálculos, dependiendo del tamaño del cálculo, la vesícula biliar debe visualizarse (con colecistografía oral) con vistas generales y oclusión en posición de bipedestación y decúbito supino (control ultrasónico) 6-10 meses después del inicio del tratamiento.

Si la vesícula biliar no se puede visualizar bajo imágenes de rayos X o en los casos de cálculos calcificados, deterioro de la contractilidad de la vesícula biliar o de episodios frecuentes de cólico biliar, no deberá utilizarse Ursfolk® 500 mg tabletas recubiertas.

Cuando se utiliza para el tratamiento de etapas avanzadas de cirrosis biliar primaria:

Se ha observado en muy raros casos descompensación de la cirrosis hepática; la cual retorna a su condición inicial después de la interrupción del tratamiento.

Si se presenta diarrea, la dosis debe reducirse y en casos de diarrea persistente la terapia debe interrumpirse.

Dosificación y Grupo Etario:

Se recomienda la siguiente dosis diaria para las diferentes indicaciones:

Para disolución de cálculos biliares de colesterol

Aproximadamente 10 mg de ácido de ursodeoxicólico por kg de peso corporal, equivalente a:

Hasta 60 kg	1 tableta recubierta
61-80 kg	1½ tabletas recubiertas
81-100 kg	2 tabletas recubiertas
Más 100 kg	2½ tabletas recubiertas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras con líquido en la noche antes de acostarse. Deben tomarse de manera regular.

El tiempo requerido para la disolución de los cálculos generalmente es de 6-24 meses. Si no se observa reducción en el tamaño de los cálculos después de 12 meses, deberá interrumpirse el tratamiento.

El éxito del tratamiento debe verificarse por medio de exámenes de ultrasonido o rayos X cada 6 meses. En los exámenes de seguimiento deben realizarse controles para determinar si ha ocurrido la calcificación de los cálculos. Si es así, deberá finalizarse el tratamiento.

Para tratamiento sintomático de cirrosis biliar primaria (CBP)
La dosis diaria depende del peso corporal y varía entre 1½ a 3½ tabletas recubiertas (14 + 2 mg de ácido ursodeoxicólico por kg de peso corporal).

Peso Corporal (kg)	Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas			
	Primeros 3 meses			Posteriormente
	Mañana	Mediodía	Noche	Noche (1 x día)
47-62	1/2	½	½	1 1/2
63-78	1/2	½	1	2
79-93	1/2	1	1	2 1/2
94-109	1	1	1	3
Más de 110	1	1	1 1/2	3 1/2

Durante los primeros 3 meses del tratamiento, Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas debe tomarse dividida durante el día, cuando los parámetros de la función hepática mejoran, la dosis diaria puede tomarse una vez al día en la noche.

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras con líquido. Deberán tomarse regularmente.

La utilización de Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas en cirrosis biliar primaria puede continuarse indefinidamente.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria, en casos raros los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio del tratamiento, por ejemplo el prurito puede

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

aumentar. En este caso la terapia debe primero realizarse con la mitad de una tableta recubierta de Ursofalk® 500 mg o una capsula de Ursofalk® (que contiene 250 mg de ácido ursodeoxicólico) diaria y la dosis posteriormente se aumentara de manera gradual (aumento semanal de la dosis diaria en media tableta recubierta o una capsula de Ursofalk®) hasta que la dosis indicada en el régimen posológico respectivo se alcance nuevamente.

Vía de Administración: Oral

Interacciones: Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas no debe administrarse concomitantemente con colestiramina, colestipol o antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita (óxido de aluminio), debido a que estas preparaciones se unen al ácido ursodeoxicólico en el intestino y por tanto inhiben su absorción y eficacia. Si es necesaria la utilización de una preparación que contiene una de estas sustancias, deberá tomarse al menos 2 horas antes o después de Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas.

Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas puede aumentar la absorción del intestino de ciclosporina. En pacientes que están recibiendo tratamiento con ciclosporina, las concentraciones sanguíneas de esta sustancia deben por tanto verificarse con el médico y las dosis de ciclosporina deberán ajustarse cuando se considere necesario.

En casos aislados, Ursofalk® 500 mg tabletas recubiertas puede reducir la absorción de ciprofloxacina.

El ácido ursodeoxicólico ha demostrado reducir las concentraciones plasmáticas pico (Cmax) y el área bajo la curva (ABC) del antagonista de calcio nitrendipina.

También se ha reportado interacción con una reducción de los efectos terapéuticos de dapsona.

Estas observaciones, junto con los hallazgos in-vitro podrían indicar potencial del ácido ursodeoxicólico para inducir las enzimas 3A del citocromo P450. Sin embargo, los estudios clínicos controlados han demostrado que el ácido ursodeoxicólico no tiene efecto inductor relevante sobre las enzimas 3A del citocromo P450.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Las hormonas estrogénicas y los hipolipimiantes como clofibrato pueden aumentar la litiasis biliar, que es un contra efecto para el ácido ursodeoxicólico utilizado para disolución de los cálculos biliares.

Efectos Adversos: La evaluación de los efectos indeseables se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuente ($> 1/10$)

Frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos Gastrointestinales:

En los ensayos clínicos, fueron frecuentes informes de heces pastosas o diarrea durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

Muy raramente, ha ocurrido dolor abdominal superior derecho severo durante el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

Trastornos Hepatobiliares:

Durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico, puede ocurrir calcificación de los cálculos en muy raros casos.

Durante el tratamiento de las etapas avanzadas de la cirrosis biliar primaria, en muy raros casos se ha observado descompensación de la cirrosis hepática, que desaparece parcialmente después de la interrupción del tratamiento.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Muy raramente, puede ocurrir urticaria.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Código ATC: A05AA02

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Evaluación farmacológica.
- Ampliación de indicaciones y contraindicaciones.
- Aprobación de inserto v.1 enero de 2010

Indicaciones: Para la disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar. Los cálculos no deben mostrarse como sombras en las imágenes de rayos X y no deben exceder los 15 mm de diámetro. La función de la vesícula biliar no debe verse afectada de manera significativa a pesar de los cálculos biliares.

Para el tratamiento sintomático de cirrosis biliar primaria (PBC), en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.

Contraindicaciones: No debe ser usado en pacientes con: Inflamación aguda de la vesícula biliar o las vías biliares. Obstrucción del tracto biliar (obstrucción del conducto biliar común o conducto cístico). Episodios frecuentes de cólico biliar. Cálculos biliares calcificados radio-opacos. Alteración de la contractibilidad de la vejiga biliar. Hipersensibilidad a los ácidos biliares o cualquier otro excipiente del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva concentración de 500 mg para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones: Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula biliar está intacta. Útil en el tratamiento de cirrosis biliar primaria.

Contraindicaciones. No debe ser usado en pacientes con: Inflamación aguda de la vesícula biliar o las vías biliares. Obstrucción del tracto biliar (obstrucción del conducto biliar común o conducto cístico). Episodios frecuentes de cólico biliar. Cálculos biliares calcificados radio-opacos. Alteración de la contractibilidad de la vejiga biliar. Desórdenes inflamatorios del intestino grueso y delgado. Hipersensibilidad a los ácidos biliares o cualquier otro excipiente del producto. Embarazo.

Precauciones y Advertencias. Para la disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar: Los cálculos no deben mostrarse como sombras en las imágenes de rayos X y no deben exceder los 15 mm de diámetro. La función de la vesícula biliar no debe verse afectada de manera significativa a pesar de los cálculos biliares. Para el tratamiento

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

sintomático de cirrosis biliar primaria (PBC): en pacientes sin cirrosis hepática descompensada.

Adicionalmente, la Sala debe ajustar el inserto a lo conceptuado y reenviarlo para su evaluación.

3.1.6.2. DIOPAL®

Expediente : 20065660
Radicado : 2013092074
Fecha : 16/08/2013
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada 100 µL de solución contiene 50 µg de fentanilo
Cada 100 µL de solución contiene 200 µg de fentanilo

Forma Farmacéutica: Spray nasal

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer de 18 años de edad y mayores que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para el dolor persistente del cáncer subyacente.

Contraindicaciones: Pacientes que no toleran los Opioides.
Manejo del dolor agudo postoperatorio o incluso dolor de cabeza/migraña o el dolor dental.

Intolerancia o hipersensibilidad a los componentes de fentanilo o Fentanilo spray nasal.

Precauciones: El uso con otros depresores del SNC y potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 puede aumentar los efectos depresores como hipoventilación, hipotensión y sedación profunda. Considere la posibilidad de ajustar la dosis si se justifica.

Se debe valorar el Fentanilo spray nasal con precaución en pacientes con

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

enfermedad pulmonar obstructiva crónica o condiciones médicas preexistentes que les predispongan a una depresión respiratoria y en pacientes susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂.

Depresión respiratoria: Ha ocurrido depresión respiratoria fatal en pacientes tratados con fentanilo de liberación inmediata transmucoso. Debido al riesgo de depresión respiratoria, Fentanilo spray nasal está contraindicado en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio o incluso dolor de cabeza/migraña y en pacientes no tolerantes a los opioides.

El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal [ver Interacciones medicamentosas.

Como todos los opioides el fentanilo tiene riesgo de inducir abuso potencial.

Analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y / o física necesaria para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria). Advertir a los pacientes que toman Fentanilo spray nasal de estos peligros y aconsejarles en consecuencia.

Fentanilo spray nasal debe ser prescrito únicamente por profesionales de la salud que tienen conocimiento y experiencia en el uso de la Lista II opioides para tratar el dolor por cáncer.

Advertencias: Puede ocurrir depresión respiratoria y depresión del SNC clínicamente significativa. En consecuencia se deben controlar estrictamente a los pacientes.

No sustituir el Fentanilo spray nasal por (es decir no hacer equivalencia mcg por mcg) otros Fentanilos en Spray, o sustituir una receta Fentanilo spray nasal por otro producto de fentanilo, esta sustitución puede resultar en sobredosis fatal. Existen diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético de Fentanilo spray nasal en comparación con otros productos de fentanilo que resultan en diferencias clínicamente importantes en el grado de absorción de fentanilo que podría dar lugar a una sobredosis fatal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los frascos del Fentanilo spray nasal que contienen el medicamento pueden ser fatales para un niño. Fentanilo spray nasal debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial de Fentanilo spray nasal es de 50 mcg.

Ajustar Individualmente a una dosis eficaz, a partir de 50mcg, 100 mcg, 200 mcg a 400 mcg, y hasta un máximo de 800 mcg, que proporcione una analgesia adecuada con efectos secundarios tolerables.

La dosis se debe hacer en una sola pulverización en una fosa nasal o una sola pulverización en cada fosa nasal (2 pulverizaciones).

La dosis máxima es de una sola pulverización en una fosa nasal, no más de cuatro dosis en 24 horas.

Espere por lo menos 2 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Fentanilo spray nasal.

Durante un episodio, si el alivio adecuado del dolor no se consigue en 30 minutos, el paciente puede usar un medicamento de rescate según las indicaciones del médico

Vía de Administración: Intranasal

Interacciones: El fentanilo se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 humano isoenzima 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando el Fentanilo spray nasal se administra concomitantemente con fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4.

Inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, saquinavir, telitromicina, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, zumo de pomelo, verapamilo o cimetidina) pueden dar lugar a una situación potencialmente peligroso por aumento en las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría aumentar o prolongar los efectos adversos y causar depresión respiratoria potencialmente fatal. Los pacientes que reciben terapia con Fentanilo spray nasal que comienzan con, o aumentan la dosis de, inhibidores del CYP3A4 deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de toxicidad por

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

opioides durante un período prolongado de tiempo. Aumentar la dosis de forma conservadora.

Inductores del CYP3A4: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina, efavirenz, glucocorticoides, modafinilo, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, la pioglitazona, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan o troglitazona) puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas fentanilo, lo que podría reducir la eficacia de Fentanilo spray nasal. Los pacientes que reciben Fentanilo spray nasal e interrumpen el tratamiento con, o disminuyan la dosis de, inductores de CYP3A4 pueden experimentar aumento repentino en las concentraciones plasmáticas de fentanilo y deben ser monitorizados para detectar signos de actividad Fentanilo spray nasal creciente. Ajustar la dosis de Fentanilo spray nasal en consecuencia.

Los agentes usados para tratar la rinitis alérgica no se espera que afecte a la absorción Fentanilo spray nasal. Sin embargo, la administración conjunta de un descongestionante nasal vasoconstrictor tal como la oximetazolina para tratar la rinitis alérgica puede llevar a reducir las concentraciones plasmáticas máximas y retrasar la T_{max} del fentanilo disminuyendo la eficacia. En tal sentido en los pacientes con rinitis alérgica que usan descongestionantes, puede alterarse el manejo del dolor. Igual sucedería si experimentan un episodio agudo de rinitis pues ello podría conducir a la absorción incorrecta de la dosis (especialmente si están usando un descongestionante vasoconstrictora). La administración bajo estas circunstancias se debe evitar.

Inhibidores de la MAO: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con un inhibidor de la MAO, o dentro de los 14 días siguientes al cese de un inhibidor de la MAO, no es recomendable.

Efectos Adversos: Las más comunes (frecuencia \geq 5%): vómitos, náuseas, mareos, fiebre y estreñimiento.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación son las que ocurrieron en \geq 1% de los pacientes de los ensayos clínicos durante la recepción Fentanilo spray nasal. Los eventos se clasifican sistemas y/o órganos.
Eventos adversos (\geq 1%)

Trastornos oculares: sequedad ocular, hinchazón, ptosis, estrabismo.
Sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos cardíacos: paro cardiorespiratorio.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, gastritis, ascitis, sequedad de boca, dispepsia, úlcera de boca, proctalgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: pirexia, fatiga, edema periférico, astenia, edema.

Trastornos hepatobiliares: ictericia

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: infección del tracto urinario, neumonía, nasofaringitis, infección, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución de peso, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia, anorexia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia, dolor de cabeza, disgeusia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, depresión, confusión, desorientación, agitación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, epistaxis, tos, dolor faringolaríngeo, malestar nasal, rinorrea, congestión nasal, goteo post-nasal, embolia pulmonar.

Piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis prurito, úlcera de decúbito, úlceras en la boca.

Trastornos vasculares: hipertensión, trombosis venosa profunda

Condición de Venta: Control especial

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- 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 la nueva concentración para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 µL de solución contiene 50 µg de fentanilo

Cada 100 µL de solución contiene 200 µg de fentanilo

Forma Farmacéutica: Spray nasal.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer de 18 años de edad y mayores que ya están recibiendo y que son tolerantes a la terapia con opioides para el dolor persistente del cáncer subyacente.

Contraindicaciones: Pacientes que no toleran los Opioides.

Manejo del dolor agudo postoperatorio o incluso dolor de cabeza/migraña o el dolor dental.

Intolerancia o hipersensibilidad a los componentes de fentanilo o Fentanilo spray nasal.

Precauciones: El uso con otros depresores del SNC y potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 puede aumentar los efectos depresores como hipoventilación, hipotensión y sedación profunda. Considere la posibilidad de ajustar la dosis si se justifica.

Se debe valorar el Fentanilo spray nasal con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o condiciones médicas preexistentes que les predispongan a una depresión respiratoria y en pacientes susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CO2.

Depresión respiratoria: Ha ocurrido depresión respiratoria fatal en pacientes tratados con fentanilo de liberación inmediata transmucoso. Debido al riesgo de depresión respiratoria, Fentanilo spray nasal está contraindicado en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio o incluso dolor de cabeza/migraña y en pacientes no tolerantes a los opioides.

El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inhibidores del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal [ver Interacciones medicamentosas.

Como todos los opioides el fentanilo tiene riesgo de inducir abuso potencial.

Analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y / o física necesaria para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas (por ejemplo, conducir un automóvil o manejar maquinaria). Advertir a los pacientes que toman Fentanilo spray nasal de estos peligros y aconsejarles en consecuencia.

Fentanilo spray nasal debe ser prescrito únicamente por profesionales de la salud que tienen conocimiento y experiencia en el uso de la Lista II opioides para tratar el dolor por cáncer.

Advertencias: Puede ocurrir depresión respiratoria y depresión del SNC clínicamente significativa. En consecuencia se deben controlar estrictamente a los pacientes.

No sustituir el Fentanilo spray nasal por (es decir no hacer equivalencia mcg por mcg) otros Fentanilos en Spray, o sustituir una receta Fentanilo spray nasal por otro producto de fentanilo, esta sustitución puede resultar en sobredosis fatal. Existen diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético de Fentanilo spray nasal en comparación con otros productos de fentanilo que resultan en diferencias clínicamente importantes en el grado de absorción de fentanilo que podría dar lugar a una sobredosis fatal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los frascos del Fentanilo spray nasal que contienen el medicamento pueden ser fatales para un niño. Fentanilo spray nasal debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial de Fentanilo spray nasal es de 50 mcg.

Ajustar Individualmente a una dosis eficaz, a partir de 50mcg, 100 mcg, 200 mcg a 400 mcg, y hasta un máximo de 800 mcg, que proporcione una analgesia adecuada con efectos secundarios tolerables.

La dosis se debe hacer en una sola pulverización en una fosa nasal o una sola pulverización en cada fosa nasal (2 pulverizaciones).

La dosis máxima es de una sola pulverización en una fosa nasal, no más de cuatro dosis en 24 horas.

Espere por lo menos 2 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo con Fentanilo spray nasal.

Durante un episodio, si el alivio adecuado del dolor no se consigue en 30 minutos, el paciente puede usar un medicamento de rescate según las indicaciones del médico

Vía de Administración: Intranasal

Interacciones: El fentanilo se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 humano isoenzima 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando el Fentanilo spray nasal se administra concomitantemente con fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4.

Inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, saquinavir, telitromicina, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, zumo de pomelo, verapamilo o cimetidina) pueden dar lugar a una situación potencialmente peligroso por aumento en las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que podría aumentar o prolongar los efectos adversos y causar depresión respiratoria potencialmente fatal. Los pacientes que reciben terapia con Fentanilo spray nasal que comienzan

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

con, o aumentan la dosis de, inhibidores del CYP3A4 deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos de toxicidad por opioides durante un período prolongado de tiempo. Aumentar la dosis de forma conservadora.

Inductores del CYP3A4: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina, efavirenz, glucocorticoides, modafinilo, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, la pioglitazona, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan o troglitazona) puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas fentanilo, lo que podría reducir la eficacia de Fentanilo spray nasal. Los pacientes que reciben Fentanilo spray nasal e interrumpen el tratamiento con, o disminuyan la dosis de, inductores de CYP3A4 pueden experimentar aumento repentino en las concentraciones plasmáticas de fentanilo y deben ser monitorizados para detectar signos de actividad Fentanilo spray nasal creciente. Ajustar la dosis de Fentanilo spray nasal en consecuencia.

Los agentes usados para tratar la rinitis alérgica no se espera que afecte a la absorción Fentanilo spray nasal. Sin embargo, la administración conjunta de un descongestionante nasal vasoconstrictor tal como la oximetazolina para tratar la rinitis alérgica puede llevar a reducir las concentraciones plasmáticas máximas y retrasar el tmax del fentanilo disminuyendo la eficacia. En tal sentido en los pacientes con rinitis alérgica que usan descongestionantes, puede alterarse el manejo del dolor. Igual sucedería si experimentan un episodio agudo de rinitis pues ello podría conducir a la absorción incorrecta de la dosis (especialmente si están usando un descongestionante vasoconstrictora). La administración bajo estas circunstancias se debe evitar.

Inhibidores de la MAO: El uso concomitante de Fentanilo spray nasal con un inhibidor de la MAO, o dentro de los 14 días siguientes al cese de un inhibidor de la MAO, no es recomendable.

Efectos Adversos: Las más comunes (frecuencia $\geq 5\%$): vómitos, náuseas, mareos, fiebre y estreñimiento.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación son las que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes de los ensayos clínicos durante la recepción Fentanilo spray nasal. Los eventos se clasifican sistemas y/o

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

órganos.

Eventos adversos ($\geq 1\%$)

Trastornos oculares: sequedad ocular, hinchazón, ptosis, estrabismo.

Sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia.

Trastornos cardíacos: paro cardiorespiratorio.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, gastritis, ascitis, sequedad de boca, dispepsia, úlcera de boca, proctalgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: pirexia, fatiga, edema periférico, astenia, edema.

Trastornos hepatobiliares: ictericia

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: infección del tracto urinario, neumonía, nasofaringitis, infección, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución de peso, deshidratación, disminución del apetito, hiperglucemia, anorexia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia, dolor de cabeza, disgeusia.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, depresión, confusión, desorientación, agitación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, epistaxis, tos, dolor faringolaríngeo, malestar nasal, rinorrea, congestión nasal, goteo post-nasal, embolia pulmonar.

Piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis prurito, úlcera de decúbito, úlceras en la boca.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos vasculares: hipertensión, trombosis venosa profunda

Condición de Venta: Control especial

Norma Farmacológica: 19.2.0.0.N10

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. LETROZOL 2.5mg, TABLETAS

Expediente : 20065665
Radicado : 2013092101
Fecha : 16/08/2013
Interesado : AKAR Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit VI

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de letrozol.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a letrozol o a alguno de los excipientes. Pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh grado C). El uso

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de Letrozol está contraindicado en tratamiento preoperatorio si el estado del receptor es negativo o desconocido.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

3.2.2. CAPEFAS®

Expediente : 20065704
Radicado : 2013092579
Fecha : 20/08/20
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A
Fabricante : Monte Verde S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de capecitabina.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con Capefas y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Capefas está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, Capefas está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Capefas está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico Capefas está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, Capecitas está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con capecitas y docetaxel.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Evaluación de los perfiles de disolución comparativos realizados para el producto Capecitas® frente al producto Xeloda®, con el fin de continuar con el trámite de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica del producto debe presentar estudios de Biodisponibilidad in vivo que permitan evidenciar el adecuado proceso de absorción.

3.2.3. BICALUTAMIDA

Expediente : 20065188
Radicado : 2013087378
Fecha : 06/08/2013
Interesado : AKAR Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit VI

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de bicalutamida
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de bicalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con un tratamiento con un análogo de la LHRA (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o castración quirúrgica. Indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastásico, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Contraindicado en las mujeres y en los niños, no debe administrarse a cualquier paciente que haya presentado una reacción de hipersensibilidad durante el tratamiento anterior. Administración concomitante con la Terfenadina, el Astemizol o la Cisaprida.

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

- Aprobar los estudios farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción del medicamento Bicalutamida 50mg.
- Conceder la exención para el estudio de bioequivalencia para el medicamento Bicalutamida 150 mg teniendo en cuenta que este medicamento tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración diferente y es proporcionalmente similar en su principio activo y excipientes (como se puede observar en las formulas cuali-cuantitativas anexadas), que la Bicalutamida 50 mg, la cual cuenta con el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia. De igual forma, y para sustentar la solicitud anexan la validación de la metodología analítica del método de disolución U.V (los perfiles de disolución comparativos entre la Bicalutamida 50 mg (medicamento que tiene estudios Bio-Bio) y Bicalutamida 150 mg, ambos medicamentos fabricados por HeteroLabs Ltd. Como se puede observar se empleo la prueba f2 para comparar los perfiles de las dos diferentes concentraciones. Se obtuvo en todos los casos (4 diferentes medios de disolución) un valor de f2 mayor a 50 lo que indica un perfil de disolución suficientemente similar como para no necesitar estudio in vivo adicionales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia en las cocentraciones de 50 mg y 150 mg, como evidencia del adecuado proceso de absorción.

3.2.4. EFEXOR® XR 37.5 mg CÁPSULAS EFEXOR® XR 75 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**EFEXOR® XR 150 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA**

Expediente : 19931663 / 227311 / 227312
Radicado : 2013087603
Fecha : 06/08/2013
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 37.5mg de venlafaxina.
Cada cápsula de liberación prolongada contiene 75mg de venlafaxina
Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150mg de venlafaxina

Forma farmacéutica: Capsula 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 de la 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 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 evaluar y aprobar los perfiles de disolución comparativos entre los lotes fabricados en Wyeth pharmaceuticals Company, Guayama Puerto Rico (Antes Ayerst Wyeth Pharmaceuticals Inc. (AWPI) y

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Newbridge Co. Kildare, Irlanda (Antes Wyeth Medica Ireland), para los productos de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el estudio completo que llevó a los resultados presentados incluyendo, en los estudios de perfiles de disolución, los valores de F1 a los diferentes pH, y en cuanto al estudio de biodisponibilidad mencionar valores de límites de confianza, ABC, entre otros.

3.2.5. LIBERTRIM®

Expediente : 20065300
Radicado : 2013088376
Fecha : 08/08/2013
Interesado : Aulen Pharma, S.A.
Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada comprimido contiene 300 mg de maleato de trimebutina.

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada

Indicaciones: Síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales, meteorismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia. Evítese su uso en lactantes.

Precauciones: Se recomienda cuidado en pacientes hipertensos por el riesgo de hipotensión arterial. No hay evidencia de riesgo mutagénico, ni teratogénico, ni carcinogénico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos - comprimidos de liberación prolongada, para el producto de la referencia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios con mayor número de pacientes y con la formulación seleccionada, que sustenten con mayor precisión la eficacia del sistema de entrega de dicha formulación.

3.2.6. NEO DOLAREN

Expediente : 20065298
Radicado : 2013088365
Fecha : 08/08/2013
Interesado : Aulen Pharma S.A.
Fabricante : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición: Cada 100 g contiene diclofenaco dietilamonio equivalente a diclofenaco base 1g

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: Tratamiento sintomático del dolor, secundario a traumatismos leves y moderados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula, pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico 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

Precauciones: No aplicar en heridas expuestas ni infectadas ni a niños menores de 2 años de edad.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación del estudio para evaluar comparativamente la dermatofarmacocinética y tolerabilidad local de la aplicación tópica de diclofenaco dietilamonio gel vs voltaren emulgel gel.

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los estudios presentados que demuestran la permeabilidad y tolerabilidad local del producto de la referencia.

3.2.7. ANASTROZOL 1mg, TABLETAS

Expediente : 20064693
Radicado : 2013081669
Fecha : 24/07/2013
Interesado : AKAR Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. Unit VI

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1mg de anastrozol

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previa-mente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno

Contraindicaciones: El Anastrozol está contraindicado en: * Mujeres premenopáusicas. * Mujeres embarazadas o lactantes. * Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor que 20 mL/min). * Pacientes con enfermedad hepática moderada o severa. * Pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes de la formulación. * No debe administrarse conjuntamente terapias que contienen estrógenos y anastrozol, ya que anularía la acción farmacológica de este último

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

**3.2.8. JANUVIA® 50 mg
JANUVIA® 100mg**

Expediente : 19975068 / 19975048
Radicado : 2013090989
Fecha : 14/08/2013
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S
Fabricante : Merck Sharp & Dohme S.p. A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de sitagliptina.
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de sitagliptina.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Monoterapia está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Terapia combinada con metformina está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina como terapia inicial o cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con sulfonilúrea, Está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con una sulfonilúrea cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con un agonista de PPAR, está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con un agonista de PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona), como terapia inicial o cuando la dieta y el ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con metformina y un agonista de PPAR, está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

en combinación con metformina y un agonista PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la terapia dual con esos agentes más dieta y ejercicio no proporciona un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con metformina y una sulfonilúrea, está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y una sulfonilúrea cuando la terapia dual con esos agentes mas dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con metformina y un agonista de PPAR, está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con metformina y un agonista PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la terapia dual con esos agentes mas dieta y ejercicio no proporcionan un control glicémico adecuado.

Terapia combinada con insulina, está indicado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina (con o sin metformina).

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, menores de 18 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios de perfiles de desintegración como evidencia la de biodisponibilidad del medicamento fabricado en la nueva planta de manufactura.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de desintegración presentados para la aprobación de la nueva planta de fabricación para el producto de la referencia.

**3.2.9. LAMOSYN OD 25 mg
LAMOSYN OD 50 mg**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

LAMOSYN OD 100 mg

Expediente : 20065790
Radicado : 2013093203
Fecha : 20/08/2013
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 25 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina.

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 interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar los estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados del estudio de Biodisponibilidad “in vivo” para la concentración de 100 mg.

3.2.10. MONOLITUM FLAS COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES

Expediente : 20057371

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Radicado : 2012149981 / 2013083830
Fecha : 29/07/2013
Interesado : Faes Farma S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Salvat S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 15 mg de lansoprazol.
Cada comprimido contiene 30 mg de lansoprazol.

Forma farmacéutica: Comprimidos bucodispersables.

Indicaciones: Medicamento alternativo en el tratamiento de la úlcera péptica, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar el *Helicobacter pylori* y para cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, menores de un (1) año de edad, úlcera gástrica de origen neoplásico o sin diagnóstico definido.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.2.9 en el sentido de adjuntar los siguientes puntos, para continuar con el proceso de aprobación para los productos de la referencia:

- Los perfiles de disolución comparativos de Monolium Flac 30 mg comprimidos bucodispersables y del medicamento de referencia Lanston LFTD 30 (comprimidos de Lansoprazol licencia de Takeda) para demostrar la bioequivalencia in vitro.
- Los perfiles de disolución comparativos de Monolium Flac 30 mg comprimidos bucodispersables vs Monolium Flac 15 mg comprimidos bucodispersables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución para la concentración de 15

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

mg teniendo en cuenta que el interesado no presentó los datos completos del estudio, incluyendo los valores de F1 y los resultados a diferentes pH.

3.2.11. TAMSECOX®

Expediente : 20064702
Radicado : 2013081742
Fecha : 24/07/2013
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacapsulas S.A

Composición: Cada capsula contiene 0.4 mg de tamsulosina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historias de hipotensión ortoestática, insuficiencia hepática grave. Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas de hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad de determinación del antígeno específico de la próstata.

Precauciones y advertencias:

Carcinoma de la próstata e hiperplasia prostática benigna pueden causar muchos de los mismos síntomas. Estas dos enfermedades frecuentemente co-existen, por lo tanto es importante descartar la presencia de carcinoma de la próstata.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción, para el producto de la referencia.

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

3.2.12. ITALMIDE®

Expediente : 20057618
Radicado : 2012151390 / 2013083967
Fecha : 30/07/2013
Interesado : Riverpharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Chimico Italiano Farmaceutico Lisapharma S.P.A.

Composición:

Cada tableta contiene bicalutamida 50 mg.
Cada tableta contiene bicalutamida 150 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Bicalutamida forma parte del grupo de fármacos conocidos como anti andrógenos. Los anti andrógenos actúan contra los efectos de los androneos (hormonas sexuales masculinas).

Bicalutamida se utiliza en hombres adultos para tratar el cáncer de próstata en fase avanzada. Se toma tras una extirpación quirúrgica de los testículos o con otro tipo de tratamiento hormonal conocido como un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante. Estos tratamientos bloquean los efectos no deseados de las hormonas masculinas, ralentizando el crecimiento de las células cancerígenas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Mujeres y niños. Administración concomitante con la terfenadina, el astemizol o la cisaprida.

Dosificación y Grupo Etario: Según indicación del médico tratante. La dosis habitual es de un comprimido al día. Tomar con agua.

Vía de administración: Oral.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2013, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos informa al interesado que su solicitud fue conceptuada mediante Acta No. 36 de 2013, numeral 3.2.7.

Adicionalmente, la Sala aclara el fabricante para el producto de la referencia, como lo solicita el interesado, así:

Fabricante: Laboratorios Medicamentos Internacionales S.A. MEDINSA
Fabricante Secundario: Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico Lisapharma S.P.A.

**3.2.13. ESCITALOPRAM TABLETA RECUBIERTA 10 mg
ESCITALOPRAM TABLETA RECUBIERTA 20 mg**

Expediente : 20060039
Radicado : 2013027989 / 2013037811 / 2013095303
Fecha : 2013/03/18
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de escitalopram.
Cada tableta contiene 20 mg de escitalopram.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:
Antidepresivo.
Trastornos del pánico con o sin agorafobia.
Ansiedad social (fobia social).
Trastornos de ansiedad generalizada.
Trastornos obsesivo/compulsivo.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan Hypericum perforatum puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.2.4, para continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto versión v01 Abril 2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2013, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución presentados para el producto de la referencia en la presentación de 10 mg.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión v01 Abril 2011, para los productos de la referencia.

3.2.14. DEPOTRIM[®] INYECTABLE

Expediente : 19997397
Radicado : 2012138714
Fecha : 2012/11/23
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada ampolleta por 3 mL contiene 150 mg de medroxiprogesterona acetato micronizado estéril.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Anovulatorio y tratamiento de endometriosis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tromboembolismo, hemorragias vaginales o del tracto urinario no diagnosticadas. Embarazo. Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la respuesta al requerimiento, teniendo en cuenta que se solicitó estudios comparativos del comportamiento farmacocinético de la formulación antigua con la nueva y no los allegaron, allegaron literatura internacional.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que se presentó un cambio en los excipientes para el producto de la referencia, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar perfiles de disolución comparativos entre las dos formulaciones como evidencia de la no modificación de la eficacia del sistema de entrega del producto.

3.2.15. LEMOCIT C CÁPSULA DURA CON MICROGRÁNULOS DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19988249
Radicado : 13066655
Fecha : 13/08/2013
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene ácido ascórbico microgránulos de Liberación Programada, Equivalente a ácido ascórbico (Vitamina C) 500mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura con microgránulos de liberación programada.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Estados carentes o deficitarios de vitamina C.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 18 de 2013, numeral 3.2.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2013, numeral 3.2.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del adecuado sistema de entrega.

3.2.16. DICLOFENACO SÓDICO 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Expediente : 20061397
Radicado : 2013043737
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Capsula de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas. El uso

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones, en el caso de ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la evaluación de los resultados de los estudios de la prueba de disolución del producto Diclofenaco sódico 100 mg - Cápsulas de liberación controlada, expuestos a través del radicado en el desarrollo de lotes y estudios de estabilidad de este producto fabricados por C.I. Farmacápsulas S.A., con la finalidad de saber si estos estudios son válidos, si son más que suficientes para la aprobación del Registro Sanitario Nuevo del producto, y si es aplicable para este caso, el Concepto emitido por ustedes en el Acta No. 11 de 28 de febrero de 2013, numeral 3.10.8, en el cual se señala que no es necesario realizar estudios de Biodisponibilidad-Bioequivalencia para este producto, conforme expresa y solicita la interesada Diana Marcela Prada, apoderada de Novaded S.A. en el trámite.

Teniendo en cuenta lo anterior solicita que se tenga en cuenta el Concepto emitido en el Acta No. 11 de 28 de febrero de 2013, numeral 3.10.8 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, relacionado con los estudios de Biodisponibilidad para productos de liberación controlada/prolongada, los cuales son fabricados por C.I. Farmacápsulas S.A. Se anexa el concepto emitido en los folios 1199 y 1200 del radicado No. 2013043737.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2013, numeral 3.10.8., no es aplicable al producto de la referencia y dado que es un producto nuevo el interesado debe presentar estudios que demuestren la eficacia del sistema de entrega del producto.

3.2.17. ACERDIL® 30 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 12 HORAS

Expediente : 20061399
Radicado : 2013043740

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fecha : 2013/04/25
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene nifedipino 30 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso, antihipertensivo.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este principio activo y shock cardiovascular. No se administrará concomitantemente con rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de nifedipino.

Precauciones:

El nifedipino debe administrarse con precaución en los siguientes casos:

1. Hipotensión marcada, insuficiencia cardiaca manifiesta, y estenosis aórtica severa.
2. En pacientes sometidos a diálisis, con hipertensión maligna e insuficiencia renal irreversible así como en pacientes con hipovolemia, deben tomarse precauciones ya que puede originarse una hipotensión debida a vasodilatación.

El grupo de Registro Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la evaluación de los resultados de los estudios de la prueba de disolución del producto Acerdil - Nifedipino 30 mg - Cápsulas de liberación controlada, expuestos a través del radicado en el desarrollo de lotes y estudios de estabilidad de este producto fabricados por C.I. Farmacápsulas S.A., con la finalidad de saber si estos estudios son válidos, si son más que suficientes para la aprobación del Registro Sanitario Nuevo del producto, y si es aplicable para este caso, el Concepto emitido por ustedes en el Acta No. 11 de 28 de febrero de 2013, numeral 3.10.8, en el cual se señala que no es necesario realizar estudios de Biodisponibilidad-Bioequivalencia para este producto, conforme expresa y solicita la interesada Diana Marcela Prada, apoderada de Novamed S.A. en el trámite.

Teniendo en cuenta lo anterior solicita que se tenga en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 11 de 28 de febrero de 2013, numeral 3.10.8 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Revisora, relacionado con los estudios de Biodisponibilidad para productos de liberación controlada / prolongada, los cuales son fabricados por C.I. Farmacápsulas S.A. Se anexa el concepto emitido en los folios 1457 y 1458 del radicado No. 2013043740.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2013, numeral 3.10.8., no es aplicable al producto de la referencia y dado que es un producto nuevo el interesado debe presentar estudios que demuestren la eficacia del sistema de entrega del producto.

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que los perfiles de disolución deben ser comparativos y reportar los valores estadísticos F1 y F2.

**3.2.18. PREGABALINA 75 mg
PREGABALINA 150 mg**

Expediente : 20058179
Radicado : 13053730
Fecha : 04/07/2013
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A.
Fabricante : Alembic Pharmaceuticals Limited.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de pregabalina
Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Adultos:

La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático asociado a Neuropatía Diabética periférica y neuralgia postherpética. La pregabalina está indicada para el tratammiento del dolor neuropático asociado a una lesión de la médula espinal, esta también indicada para el tratamiento del dolor asociado a fibromialgia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Pacientes Geriátricos (más de 65 años): La depuración de la Pregabalina oral tiende a disminuir con el paso del tiempo. Esta disminución en la depuración de la pregabalina oral está relacionada con la reducción de la depuración de la creatinina relacionada con la edad. Es necesario reducir la dosis de pregabalina en pacientes que tienen compromiso de la función renal relacionada con la edad avanzada.

Pacientes Pediátricos (menos de 18 años de edad): La seguridad y efectividad de la pregabalina en pacientes pediátricos aún no ha sido determinada y su uso en esta población no está indicado.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la pregabalina o a cualquiera de los componentes de la formulación o del contenedor. Renal: Se han reportado casos de pacientes con o sin historial previo, experimentando la insuficiencia renal mientras reciben tratamiento con pregabalina solo o en combinación con otros medicamentos. La interrupción del tratamiento con pregabalina mostró reversibilidad de este evento, en algunos casos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 13 de 2013, numeral 3.2.10, para continuar con el proceso de 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 aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia como evidencia del adecuado proceso absorción.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. XOLAIR® 150 mg

Expediente : 19953339
Radicado : 2013093141
Fecha : 20/08/2013
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G

Composición: Cada 1,2 mL contiene 150 mg de omalizumab

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente, moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticosteroides inhalados

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes, menores de 6 años, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación en Dosificación.
 - Reacciones adversas.
 - Inserto fechado 16 de Julio de 2013.
 - Declaración sucinta fechada 16 de Julio de 2013.

Nuevas Indicaciones:

Asma

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria Espontanea Cronica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados de urticaria espontánea crónica/Urticaria Crónica Idiopática (UEC/UCI) resistente al tratamiento de referencia.

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra Xolair. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas, pero algunas después de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

Rara vez se han registrado casos de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1–5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgias, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmítico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. Las reducciones de los corticoesteroides deben realizarse bajo supervisión directa de un médico y posiblemente deban hacerse de forma gradual.

Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Nueva Dosificación:

Posología en la urticaria espontánea crónica (UEC)

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de la IgG, por ejemplo, de su degradación en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática pueda alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a dichos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años de edad; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En la urticaria espontánea crónica, no se ha determinado la inocuidad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Reacciones adversas:

Urticaria espontánea crónica (UEC)

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la tolerabilidad del omalizumab se evaluaron en 975 pacientes con UEC, de los cuales 733 recibieron omalizumab durante 12 semanas en dosis de 75, 150 o 300 mg cada cuatro semanas, y 242, el placebo. En 490 de los pacientes tratados con omalizumab la administración duró 24 semanas. De los pacientes tratados con omalizumab durante 12 semanas, 175 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 412, la de 300 mg. De los pacientes tratados con omalizumab durante 24 semanas, 87 recibieron la dosis recomendada de 150 mg, y 333, la de 300 mg.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

La Tabla 6 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas descritas con las dosis recomendadas (150 mg y 300 mg) en los tres estudios de fase III. Tales reacciones se observaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento, con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) en los que recibieron el omalizumab que en los tratados con el placebo, según una evaluación médica. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. La categoría de frecuencia de cada reacción adversa se define según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); (de frecuencia) desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la base de datos conjuntos de seguridad en la UEC (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por preferido término del MedDRA)	Omalizumab – estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g en conjunto			Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	150 mg N=175	300 mg N=412	
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuente
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Infección viral de las vías respiratorias altas	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	22 (12,6%)	26 (6,3%)	Muy frecuente
Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuente

Acontecimientos descritos adicionalmente en cualquier momento del período de tratamiento entre el día 1 y la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias altas (placebo: 3,1%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 5,7%), infección de las vías urinarias (placebo: 1,8%, 150 mg: 4,6%, 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal [por congestión de los senos paranasales] (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,3%).

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del aparato locomotor y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%), dolor en las extremidades (placebo: 0%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%), dolor osteomuscular (placebo: 0%, 150 mg: 2,3%, 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y en el lugar de la administración: pirexia (placebo: 1,2%, 150 mg: 3,4%, 300 mg: 0,9%).

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante los estudios, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los pacientes del grupo del omalizumab que en los del placebo (300 mg: 2,7%, 150 mg: 0,6%, placebo: 0,8%) y consistían en inflamación, eritema, dolor, equimosis, prurito, hemorragia y urticaria.

Descripción de los aspectos toxicológicos más importantes para las indicaciones de asma alérgica y UEC

Los estudios clínicos en la UEC no han arrojado ningún dato importante que pudiera exigir una modificación de los apartados siguientes.

Tumores malignos

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de comparación. Los casos observados eran infrecuentes ($< 1/100$) en ambos grupos de tratamiento activo y de comparación. En un estudio posterior de observación quinquenal de 5007 pacientes tratados con Xolair y de 2829 pacientes no tratados con Xolair, las tasas de incidencia de tumores malignos primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un riesgo elevado de neoplasia maligna (cociente de tasas de incidencia: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62–1,13). En otro análisis de los estudios clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento, en los que participaron 4254 pacientes que recibieron Xolair y 3178 pacientes tratados con placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de neoplasia maligna, a juzgar por las tasas de incidencia de 4,14 (14/3382 años-paciente) del grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39–2,27). La tasa de incidencia general de neoplasia maligna observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue comparable a la que se observa en la población general.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hubo casos de neoplasia maligna en los pacientes de 6 a <12 años de edad del grupo del omalizumab de los ensayos clínicos, y se registró un solo caso de neoplasia maligna en el grupo de comparación.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y durante los análisis provisionales de un estudio de observación, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio de observación, la tasa de ATA fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en los pacientes que recibieron Xolair, y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en los del grupo de comparación. En un análisis multivariado en el que se controlaron los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91–1,91). Un nuevo análisis de todos los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, reveló que la tasa de ATA era de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair, y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (cociente de tasas de incidencia: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24–5,71).

Trombocitos

En los estudios clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de trombocitos por debajo del límite inferior del intervalo normal de valores de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han notificado en seres humanos (pacientes mayores de 6 años de edad) disminuciones persistentes de las cifras trombocíticas como las que se observaron en otros primates.

Parasitosis

En pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos con la terapia estándar para el tratamiento de la nueva indicación solicitada (Urticaria Espontánea Crónica), como lo son los antidepresivos tricíclico, glucocorticoides, antagonistas del receptor H2, entre otros.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe corregir lo referente al resumen de la información de los estudios Fase III (Folios 11 y 12) dado que no corresponden con los referidos en los folios 146, 151 y 182.

**3.3.2. VOTRIENT[®] 200 mg
VOTRIENT[®] 400 mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 2013092424 / 2013019076 / 2013095596
Fecha : 16/08/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de pazopanib.
Cada tableta recubierta contiene 400 mg de pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y Precauciones: Efectos hepáticos. Hipertensión. Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. Eventos trombóticos arteriales. Eventos hemorrágicos. Fístula y perforaciones gastrointestinales. Cicatrización de heridas. Hipotiroidismo. Embarazo. Habilidad para desempeñar tareas que requieran discernimiento y habilidades motoras o cognitivas.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de interacciones.
- Aprobación de la información para prescribir versión GDS09/IPI09 (21 de Diciembre de 2012)
- Aprobación del inserto y folleto para paciente versión GDS09/IPI09 (21 de Diciembre de 2012)

Nuevas Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de Tejidos Blandos (STS)

Votrient está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de Fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos: Durante la utilización de Votrient® se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con Votrient®, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. La amplia mayoría (más de 90 %) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Votrient®, y a las semanas 3, 5, 7 y 9. De ahí en adelante, monitoree al mes 3 y al mes 4, y cuando sea indicado clínicamente. Posteriormente al mes 4 se debe continuar con una vigilancia periódica.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre $3 \times \text{ULN}$ y $\leq 8 \times \text{ULN}$ podrían continuar el tratamiento con Votrient® bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal.

Los pacientes con niveles de ALT de $> 8 \times \text{ULN}$ deben interrumpir su tratamiento con Votrient® hasta que sus niveles vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Votrient® excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con Votrient® a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Votrient®, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, entonces se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient®.

Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$ de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient®. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Votrient® y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient® una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Hipertensión: En estudios clínicos con Pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient®, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient®) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient® de acuerdo a la clínica.

La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento con Votrient® (aproximadamente el 40 % de los casos ocurre por el Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con Votrient® si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient®.

Síndrome encefalopatía reversible posterior (PRES por sus siglas en inglés) / Síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés): se ha reportado PRES/RPLS en asociación con Votrient®. PRES/RPLS se pueden presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y pueden ser fatales. Descontinuar permanentemente Votrient® in pacientes que desarrollen PRES/RPLS.

Disfunción Cardíaca: En ensayos clínicos con Votrient®, han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés).

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de Votrient® (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes: En estudios clínicos realizados con Votrient®, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient® debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar Votrient®, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos trombóticos arteriales: En estudios clínicos realizados con Votrient®, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient® debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos trombóticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos Tromboembólicos Venosos: En estudios clínicos con Votrient®, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal.

Microangiopatía trombosa: Se ha reportado microangiopatía trombosa (TMA por sus siglas en Inglés) en estudios clínicos de Votrient® usado en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Descontinuar permanentemente Votrient® en pacientes desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la discontinuación del tratamiento. Votrient® no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos realizados con Votrient®, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient® en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient® debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: En estudios clínicos realizados con Votrient®, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

(GI). Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient® debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas: No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de Votrient® en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con Votrient® cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con Votrient® después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con Votrient® en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo: En estudios clínicos realizados con Votrient®, se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: En estudios clínicos con Votrient® se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe discontinuar el uso de Votrient® si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de Votrient® en combinación con pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)) y lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient® no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de Votrient® puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, Votrient® no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Embarazo: Estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza Votrient® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con Votrient®, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con Votrient®.

Interacciones: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, o P-glicoproteína (P-gp) debido al riesgo de aumento de la exposición a Pazopanib. Debe tenerse en cuenta la selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir CYP3A4, o P-gp.

Nueva dosificación:

Las modificaciones subsiguientes a las dosis, ya sea un aumento o reducción, debe hacerse en incrementos progresivos de 200 mg, con base en la tolerabilidad de cada individuo a fin de poder manejar cualquier reacción adversa. La dosis de Votrient® no debe exceder 800 mg.

Nuevas interacciones:

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas 3A4 del citocromo P450:

Estudios in vitro sugieren que el metabolismo oxidativo del Pazopanib en microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por la isoenzima CYP3A4, con menores contribuciones de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores y los inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo del Pazopanib.

Inhibidores de la CYP3A4, P-gp, proteínas de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en Inglés): Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con el inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un 66 % y 45 % de aumento del $AUC_{(0-24)}$ y C_{max} , respectivamente, de Pazopanib, en comparación con la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

administración de Pazopanib solo (400 mg una vez al día por 7 días). La C_{max} y el AUC de Pazopanib aumentaron menos cuando se administraron aumentos proporcionales de dosis de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una dosis reducida de 400 mg Pazopanib una vez al día en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de Pazopanib solo una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una mayor exposición al Pazopanib a la observada después de la administración de Pazopanib solo.

...

Debe evitarse el uso concomitante de Pazopanib con un potente inhibidor de CYP3A4. Si no hay disponible una alternativa medicamento aceptable al inhibidor potente de CYP3A4, debe reducirse la dosis de Pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. Debe considerarse reducción adicional de la dosis si se observan eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento.

Reacciones Adversas

...

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disfonía: Común.

Trastornos cardiacos

Bradicardia (asintomática) †: Muy común.

† - Basado en la medición de la frecuencia cardiaca (< 60 latidos por minuto) más que en reportes de eventos adversos. La bradicardia sintomática ha sido raramente identificada basándose en una revisión de la base de datos de seguridad de Pazopanib.

Datos Post-comercialización

...

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros: Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos Hepatobiliares

Común : Aumento de la Gamma-glutamyl transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Estudios Clínicos

Carcinoma de Células Renales (RCC)

....

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la duración mediana de la respuesta fue de 58.7 semanas, de acuerdo a la revisión independiente. Los datos de supervivencia general media (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de supervivencia especificado en el protocolo fueron de 22.9 meses y 20.5 meses [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] para pacientes aleatorizados a los brazos de Votrient y placebo, respectivamente. Los resultados de OS están sujetos a un sesgo potencial, ya que el 54% de pacientes en el brazo de placebo también recibieron VOTRIENT en la extensión de este estudio después de la progresión de la enfermedad. Sesenta y seis por ciento de los pacientes con placebo recibieron tratamiento post-estudio en comparación con el 30% de los pacientes con Votrient.

...

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida con Votrient versus sunitinib en un estudio Fase III randomizado, abierto, de no inferioridad, en grupos paralelos. (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N = 1110) con RCC localmente avanzado y/o metastásico que no habían recibido terapia sistémica, fueron randomizados para recibir ya sea Votrient 800 mg una vez al día continuamente, o sunitinib 50 mg una vez al día durante ciclos de dosificación de 6 semanas, con 4 semanas de tratamiento seguidos de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la PFS en pacientes tratados con Votrient con aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Las características de la enfermedad al diagnóstico inicial y a la asignación estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento, con la mayoría de los pacientes con una histología a células claras y enfermedad en Estadio IV.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El estudio VEG108844 alcanzó su objetivo primario de PFS, y demostró que VOTRIENT no fue inferior a sunitinib, con un límite máximo de 95 % de IC para un índice de riesgo menor de 1.25 de margen de no inferioridad especificado en el protocolo. Los resultados generales de eficacia se resumen en la Tabla 5.

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:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones.**
- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Aprobación de la información para prescribir versión GDS09/IP109 (21 de Diciembre de 2012)**
- **Aprobación del inserto y folleto para paciente versión GDS09/IP109 (21 de Diciembre de 2012)**

Nuevas Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de Tejidos Blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa. La población del ensayo de Fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos: Durante la utilización de Votrient® se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con Votrient®, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. La amplia mayoría (más de 90 %) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con **Votrient®**, y a las semanas 3, 5, 7 y 9. De ahí en adelante, monitoree al mes 3 y al mes 4, y cuando sea indicado clínicamente. Posteriormente al mes 4 se debe continuar con una vigilancia periódica.

Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre 3 X ULN y $\leq 8 \times \text{ULN}$ podrían continuar el tratamiento con **Votrient®** bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal.

Los pacientes con niveles de ALT de $> 8 \times \text{ULN}$ deben interrumpir su tratamiento con **Votrient®** hasta que sus niveles vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con **Votrient®** excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con **Votrient®** a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de **Votrient®**, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, entonces se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con **Votrient®**.

Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$ de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con **Votrient®**. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El Pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El uso concomitante de Votrient® y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho.

Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient® una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Hipertensión: En estudios clínicos con Pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient®, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient®) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient® de acuerdo a la clínica.

La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento con Votrient® (aproximadamente el 40 % de los casos ocurre por el Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con Votrient® si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient®.

Síndrome encefalopatía reversible posterior (PRES por sus siglas en inglés) / Síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés): se ha reportado PRES/RPLS en asociación con Votrient®. PRES/RPLS se pueden presentar con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, y pueden ser fatales. Descontinuar permanentemente Votrient® in pacientes que desarrollen PRES/RPLS.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Disfunción Cardíaca: En ensayos clínicos con Votrient[®], han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés).

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de Votrient[®] (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes: En estudios clínicos realizados con Votrient[®], se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient[®] debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar Votrient[®], se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos tromboticos arteriales: En estudios clínicos realizados con Votrient[®], se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient[®] debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos tromboticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos Tromboembólicos Venosos: En estudios clínicos con Votrient[®], han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal.

Microangiopatía trombosa: Se ha reportado microangiopatía trombosa (TMA por sus siglas en Inglés) en estudios clínicos de Votrient[®] usado en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Descontinuar permanentemente Votrient[®] en pacientes

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

desarrollando TMA. Se ha observado reversión de TMA después de la discontinuación del tratamiento. Votrient[®] no está indicado para uso en combinación con otros agentes.

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos realizados con Votrient[®], se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient[®] en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Votrient[®] debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: En estudios clínicos realizados con Votrient[®], se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI). Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient[®] debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas: No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de Votrient[®] en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con Votrient[®] cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con Votrient[®] después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con Votrient[®] en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo: En estudios clínicos realizados con Votrient[®], se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: En estudios clínicos con Votrient[®] se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe discontinuar el uso de Votrient[®] si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de Votrient® en combinación con pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)) y lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient® no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de Votrient® puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, Votrient® no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Embarazo: Estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza Votrient® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con Votrient®, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con Votrient®.

Interacciones: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, o P-glucoproteína (P-gp) debido al riesgo de aumento de la exposición a Pazopanib. Debe tenerse en cuenta la selección de productos medicinales concomitantes con mínimo o sin potencial para inhibir CYP3A4, o P- gp.

Nueva dosificación:

Las modificaciones subsiguientes a las dosis, ya sea un aumento o reducción, debe hacerse en incrementos progresivos de 200 mg, con base en la tolerabilidad de cada individuo a fin de poder manejar cualquier reacción adversa. La dosis de Votrient® no debe exceder 800 mg.

Nuevas interacciones:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas 3A4 del citocromo P450:

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo del Pazopanib en microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por la isoenzima CYP3A4, con menores contribuciones de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores y los inductores de la CYP3A4 pueden alterar el metabolismo del Pazopanib.

Inhibidores de la CYP3A4, P-gp, proteínas de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en Inglés): Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de Pazopanib (400 mg una vez al día) con el inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, resultó en un 66 % y 45 % de aumento del AUC₍₀₋₂₄₎ y C_{max}, respectivamente, de Pazopanib, en comparación con la administración de Pazopanib solo (400 mg una vez al día por 7 días). La C_{max} y el AUC de Pazopanib aumentaron menos cuando se administraron aumentos proporcionales de dosis de 50 mg a 2000 mg. Por lo tanto, una dosis reducida de 400 mg Pazopanib una vez al día en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 resultará, en la mayoría de los pacientes, en una exposición sistémica similar a la observada después de la administración de 800 mg de Pazopanib solo una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una mayor exposición al Pazopanib a la observada después de la administración de Pazopanib solo.

...

Debe evitarse el uso concomitante de Pazopanib con un potente inhibidor de CYP3A4. Si no hay disponible una alternativa medicamentosa aceptable al inhibidor potente de CYP3A4, debe reducirse la dosis de Pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. Debe considerarse reducción adicional de la dosis si se observan eventos adversos posiblemente relacionados con el medicamento.

Reacciones Adversas

...

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Disfonía: Común.

Trastornos cardíacos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Bradicardia (asintomática) †: Muy común.

† - Basado en la medición de la frecuencia cardiaca (< 60 latidos por minuto) más que en reportes de eventos adversos. La bradicardia sintomática ha sido raramente identificada basándose en una revisión de la base de datos de seguridad de Pazopanib.

Datos Post-comercialización

...

Trastornos de sangre y sistema linfático

Raros: Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Trastornos gastrointestinales

Común: Flatulencia

Poco comunes: Pancreatitis

Trastornos Hepatobiliares

Común : Aumento de la Gamma-glutamil transpeptidasa

Trastornos Musculo-esqueléticos y tejido conectivo

Muy común: Artralgia

Estudios Clínicos

Carcinoma de Células Renales (RCC)

....

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la duración mediana de la respuesta fue de 58.7 semanas, de acuerdo a la revisión independiente. Los datos de supervivencia general media (OS, por sus siglas en inglés) en el análisis final de supervivencia especificado en el protocolo fueron de 22.9 meses y 20.5 meses [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] para pacientes aleatorizados a los brazos de Votrient y placebo, respectivamente. Los resultados de OS están sujetos a un sesgo potencial, ya que el 54% de pacientes en el brazo de placebo también recibieron Votrient® en la extensión de este estudio después de la progresión de la enfermedad. Sesenta y seis por ciento de los pacientes con placebo recibieron tratamiento post-estudio en comparación con el 30% de los pacientes con Votrient.

...

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se evaluó la seguridad, eficacia y calidad de vida con Votrient versus sunitinib en un estudio Fase III randomizado, abierto, de no inferioridad, en grupos paralelos. (VEG108844).

En el estudio VEG108844, los pacientes (N = 1110) con RCC localmente avanzado y/o metastásico que no habían recibido terapia sistémica, fueron randomizados para recibir ya sea Votrient® 800 mg una vez al día continuamente, o sunitinib 50 mg una vez al día durante ciclos de dosificación de 6 semanas, con 4 semanas de tratamiento seguidos de 2 semanas sin tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue el de evaluar y comparar la PFS en pacientes tratados con Votrient® con aquellos tratados con sunitinib. Las características demográficas fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Las características de la enfermedad al diagnóstico inicial y a la asignación estuvieron balanceadas en los grupos de tratamiento, con la mayoría de los pacientes con una histología a células claras y enfermedad en Estadio IV.

El estudio VEG108844 alcanzó su objetivo primario de PFS, y demostró que Votrient® no fue inferior a sunitinib, con un límite máximo de 95 % de IC para un índice de riesgo menor de 1.25 de margen de no inferioridad especificado en el protocolo.

**3.3.3. AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 100 mg/4mL
AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 400 mg / 16 mL**

Expediente : 19956000 / 19956001
Radicado : 2013080504
Fecha : 2013/06/21
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene bevacizumab 100 mg
Cada vial contiene bevacizumab 400 mg

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión y Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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, irresecable, 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Ampliación de Indicaciones
- Inserto versión Abril de 2013.
- Información para prescribir versión Abril de 2013.

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Avastin en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): Glioblastoma

Avastin, en monoterapia o en combinación con irinotecán, está indicado para el tratamiento de los pacientes con glioblastoma en recidiva o progresión de la enfermedad, después de terapia previa

Avastin en combinación con radioterapia y temozolomida en pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe demostrar la verdadera utilidad clínica del producto de la referencia teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- La respuesta inicial a la terapia instaurada es notoria pero en la mayor parte de los pacientes se requiere instaurar tratamiento alternativo.
- Para demostrar el beneficio en la supervivencia global se requiere demostrar el papel de las variables de confusión como el retratamiento.
- El análisis de la calidad de vida no demuestra diferencias significativas.
- A pesar de los tratamientos instaurados la supervivencia sigue siendo inferior a un año.

3.3.4. LOPRESOR® 50 mg GRAGEAS LOPRESOR® 100 mg GRAGEAS

Expediente : 19976913/227364

Radicado : 2013082406

Fecha : 25/07/2013

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de metoprolol tartrato
Cada tableta contiene 100 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y derivados. Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica. Bradicardia sinusual o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia. Insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado. Trastornos graves de la irrigación arterial periférica y shock cardiogénico. Lopresor está contraindicado en caso de infarto de miocardio y /o insuficiencia cardiaca grave.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2012, numerales 3.3.5 y 3.3.6, en el sentido de aclarar que la indicación correcta relacionada con Hipertiroidismo está fundamentada para el tratamiento de la Taquiarritmia producida por la patología. Por ende la indicación descrita en el inserto y declaración sucinta a la letra reza:

Taquiarritmia secundaria a hipertiroidismo.

Asimismo solicita aprobar

- Inserto versión 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011.
- Declaración sucinta 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, así:

- **Todas las formas farmacéuticas:**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**Taquiarritmias, como las arritmias supraventriculares y ventriculares.
Sospecha o confirmación de infarto agudo de miocardio, para la
prevención secundaria después de un infarto de miocardio.**

- **Solo las formas farmacéuticas orales:**

**Hipertensión arterial: Como monoterapia o asociado con otros
antihipertensores, por ejemplo, un diurético, un vasodilatador periférico o
un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).**

**Angina de pecho: para la profilaxis a largo plazo. En caso necesario, debe
usarse el trinitrato de glicerol (nitroglicerina) para aliviar las crisis
agudas.**

Taquiarritmia secundaria a hipertiroidismo.

Prevención de la migraña (jaqueca).

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión 2011-
PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011 y la Declaración
sucinta 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011,
para el producto de la referencia.**

3.3.5. SAL DE FRUTAS PHILLIPS

Expediente : 19947841
Radicado : 2013080322
Fecha : 22/07/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada Sobre de 5,0 gramos contiene:

Bicarbonato de Sodio.....2,3065g
Acido Cítrico..... 2,1935g
Carbonato de Sodio.....0,500g

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Indicado en aquellas situaciones de llenura e indigestión transitoria, que se presentan después del consumo de alimentos o bebidas en exceso.

Contraindicaciones: Síntomas de apendicitis o de dolores abdominales de etiología no determinada y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo.

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.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de información para prescribir versión 04 (Julio de 2013) GDSV2.0
- Autorización de inclusión de textos para incluir en el envase secundario actual o para generar un inserto.

Nuevas Indicaciones:

Alivio sintomático y temporal de las molestias derivadas de la hiperacidez estomacal.

Nuevas contraindicaciones:

-Pacientes con daño hepático o en la función renal

- El Bicarbonato de Sodio, Ácido Cítrico y Carbonato de Sodio está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad a estas sustancias

- Personas con una dieta restringida de sodio como por ejemplo aquellos que sufren de hipertensión o falla cardíaca congestiva no deberían usar este producto a menos que así lo recomiende un médico.

Síntomas de apendicitis o dolores abdominales de etiología no determinada y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- No exceder la dosis recomendada ya que el uso prolongado o en exceso puede producir alcalosis.
- El tratamiento debe ser discontinuado si no mejoran los síntomas.
-

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor

Con el fin de colocar la información en los textos de los artes, o si es el caso en el momento en el que el espacio sea insuficiente, se solicita la aprobación de la siguiente información para los artes o generar inserto:

Composición:

Cada Sobre de 5 gramos contiene:

Bicarbonato de Sodio.....2,3065g
Acido Cítrico.....2,1935g
Carbonato de Sodio.....0,500g

Dosis y Administración

Para Administración oral

Adultos y niños mayores de 12 años:

- 1 sobre de 5 gramos disuelto en mínimo un vaso de agua.
- Consuma el producto únicamente cuando se presenten los síntomas.
- Una segunda dosis puede ser tomada luego de 2 a 3 horas
- No tome la segunda dosis antes de 2 horas de haber consumido la primera dosis.
- No tomas más de 2 veces al día

Niños menores de 12 años: No usar

Nuevas Contraindicaciones:

No use el producto SI:

- Tiene problemas hepáticos, cardíacos o renales.
- Tiene presión arterial alta.
- Es alérgico al bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, ácido cítrico u otro ingrediente del producto.
- Está sometido a una dieta con bajo contenido de sodio.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas Precauciones y advertencias:

- No tome este medicamento por más de 14 días
- Si los síntomas persisten o empeoran consulte a su médico
- Este producto reduce la acidez en el estómago y puede interferir sobre la manera como se realiza la absorción de otros medicamentos; por lo tanto, consumir los demás medicamentos en otro momento diferente del día.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- No exceder la dosis recomendada

Embarazo y lactancia

- Si usted está embarazada o lactando, consulte a su médico antes de tomar este producto

Eventos adversos:

Pueden ocurrir irritaciones del estómago o del intestino que no son serias, y que podrían causar flatulencia o distensión abdominal.

Sobredosificación:

En caso de sobredosis favor consulte a su médico

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de información para prescribir versión 04 (Julio de 2013) GDSV2.0**
- **Autorización de inclusión de textos para incluir en el envase secundario actual o para generar un inserto.**

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Alivio sintomático y temporal de las molestias derivadas de la hiperacidez estomacal.

Nuevas contraindicaciones:

- **Pacientes con daño hepático o en la función renal.**
- **El Bicarbonato de Sodio, Ácido Cítrico y Carbonato de Sodio, está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad a estas sustancias.**
- **Personas con una dieta restringida de sodio como por ejemplo aquellos que sufren de hipertensión o falla cardíaca congestiva, no deberían usar este producto a menos que así lo recomiende un médico.**
- **Síntomas de apendicitis o dolores abdominales de etiología no determinada y demás estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

- **No exceder la dosis recomendada, ya que el uso prolongado o en exceso puede producir alcalosis.**
- **El tratamiento debe ser discontinuado si no mejoran los síntomas.**
- **Manténgase fuera del alcance de los niños.**

Textos para incluir en el empaque o para generar Inserto – Información dirigida al Consumidor

Con el fin de colocar la información en los textos de los artes, o si es el caso en el momento en el que el espacio sea insuficiente, se solicita la aprobación de la siguiente información para los artes o generar inserto:

Composición:

Cada Sobre de 5 gramos contiene:

**Bicarbonato de Sodio.....2,3065g
Acido Cítrico.....2,1935g
Carbonato de Sodio.....0,500g**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosis y Administración

Para Administración oral

Adultos y niños mayores de 12 años:

- Un sobre de 5 gramos disuelto en mínimo un vaso de agua.
- Consuma el producto únicamente cuando se presenten los síntomas.
- Una segunda dosis puede ser tomada luego de 2 a 3 horas.
- No tome la segunda dosis antes de 2 horas de haber consumido la primera dosis.
- No tomas más de 2 veces al día

Niños menores de 12 años: No usar

Nuevas Contraindicaciones:

No use el producto SI:

- Tiene problemas hepáticos, cardiacos o renales.
- Tiene presión arterial alta.
- Es alérgico al bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, ácido cítrico u otro ingrediente del producto.
- Está sometido a una dieta con bajo contenido de sodio.

Nuevas precauciones y advertencias:

- No tome este medicamento por más de 14 días.
- Si los síntomas persisten o empeoran consulte a su médico.
- Este producto reduce la acidez en el estómago y puede interferir sobre la manera como se realiza la absorción de otros medicamentos; por lo tanto, debe consumir los demás medicamentos en otro momento diferente del día.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- No exceder la dosis recomendada.

Embarazo y lactancia

- Si usted está embarazada o lactando, consulte a su médico antes de tomar este producto.

Eventos adversos:

Pueden ocurrir irritaciones del estómago o del intestino que no son serias y que podrían causar flatulencia o distensión abdominal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sobredosificación:

En caso de sobredosis favor consulte a su médico.

**3.3.6. ZANTAC® TABLETAS 150 mg
ZANTAC® TABLETAS 300 mg
ZANTAC® EFERVESCENTES 150 mg
ZANTAC® JARABE
ZANTAC® INYECTABLE**

Expediente : 19258 / 25286 / 58453 / 33485 / 19933

Radicado : 13054183

Fecha : 05/07/2013

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 150 mg

Cada tableta contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 300 mg

Cada tableta efervescente contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina 150 mg

Cada 100 mL contiene clorhidrato de ranitidina equivalente a ranitidina 1.5g

Cada ampolla x 2 mL contiene ranitidina clorhidrato equivalente a ranitidina base 50 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas, Tabletas, Tabletas Efervescentes, Jarabe, Solución Inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de úlcera gástrica y duodenal.

Adultos/ adolescentes (12 años y mayores)

• Formulaciones orales:

Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroideos. Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica. Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*. Úlcera postoperatoria. Esofagitis por reflujo. Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo. Síndrome de Zollinger-Ellison. Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente. Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos. Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica. Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Niños/ lactantes (1 mes a 11 años)

- Fórmulas orales:

Tratamiento de úlcera péptica tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones: Insuficiencias renal o hepática, no debe administrarse a menores de 6 años de edad.

Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Precauciones y advertencias: Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico. La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Se deben realizar ajustes en la dosificación en insuficiencia renal. Se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda. Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac, especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica. Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad.

Embarazo y lactancia la ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No. 58 de 2012, numeral 3.3.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para Prescribir versión GDS43/IPI09 (15 de Mayo de 2012).

Nuevas Indicaciones:

Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)

Zantac Tabletas 150 mg

Zantac Tabletas 300 mg

Zantac Efervescente 150 mg Tabletas

Zantac Jarabe.

- Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides.
- Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
- Úlcera duodenal asociada con infección por *Helicobacter pylori*.
- Úlcera postoperatoria.
- Esofagitis por reflujo.
- Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Zantac Inyectable:

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Úlcera postoperatoria.
- Esofagitis por reflujo.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)

Zantac Tabletas 150 mg

Zantac Tabletas 300 mg

Zantac Efervescente 150 mg Tabletas

Zantac Jarabe

- Tratamiento de úlcera péptica
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Zantac Inyectable:

- Tratamiento de la úlcera péptica
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Los productos Zantac se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico.

La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Se deben realizar ajustes en la dosificación tal como se detalla anteriormente en Dosis y Administración en Insuficiencia Renal.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En raras ocasiones, las comunicaciones clínicas sugieren que la ranitidina es capaz de precipitar ataques porfíricos agudos. Por tanto, se debe evitar la administración de Zantac en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda.

Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac, especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica.

Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Un extenso estudio epidemiológico demostró que los pacientes que utilizan actualmente antagonistas del receptor H₂ se encuentran en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, en comparación con los que habían suspendido el tratamiento, habiendo lugar a un aumento del riesgo relativo ajustado observado de 1.63 (IC del 95%, 1.07 - 2.48).

Como las tabletas efervescentes Zantac contienen aspartame, deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Las formulaciones Zantac en tabletas efervescentes contienen sodio. Por tanto, se debe tener cuidado al tratar a pacientes bajo dieta restringida en cuanto a sodio.

En raras ocasiones, han surgido comunicaciones de bradicardia asociada con la administración rápida de Zantac en inyección. Este trastorno suele presentarse en pacientes con factores predisponentes a perturbaciones del ritmo cardiaco. No se deben exceder las tasas de administración recomendadas.

La administración intravenosa de antagonistas del receptor H₂, a dosis superiores a las recomendadas, ha sido asociada con elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas, cuando el tratamiento se ha extendido por más de cinco días.

Embarazo y Lactancia
Fertilidad

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No hay datos acerca del efecto de la ranitidina en la fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales.

Embarazo y lactancia

La ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 58 de 2012, numeral 3.3.8., 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.**
- **Información para Prescribir versión GDS43/IPI09 (15 de Mayo de 2012).**

Nuevas Indicaciones:

Adultos/Adolescentes (12 años y mayores)

Zantac® Tabletás 150 mg

Zantac® Tabletás 300 mg

Zantac® Efervescente 150 mg Tabletás

Zantac® Jarabe.

- **Úlcera duodenal y úlcera gástrica benigna, incluyendo aquella asociada con agentes antiinflamatorios no esteroides.**
- **Prevención de úlceras duodenales asociadas con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) (incluso aspirina), especialmente en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.**
- **Úlcera duodenal asociada con infección por Helicobacter pylori.**
- **Úlcera postoperatoria.**
- **Esofagitis por reflujo.**
- **Alivio sintomático en la enfermedad gastroesofágica por reflujo.**
- **Síndrome de Zollinger-Ellison.**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Dispepsia episódica crónica caracterizada por dolor (epigástrico o retroesternal) que se asocia con las comidas o perturbaciones del sueño, mas no con los trastornos citados anteriormente.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Zantac Inyectable:

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Úlcera postoperatoria.
- Esofagitis por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Profilaxis de la ulceración ocasionada por estrés en pacientes gravemente enfermos.
- Profilaxis de la hemorragia recurrente ocasionada por úlcera péptica.
- Profilaxis del síndrome de Mendelson.

Niños/Lactantes (1 mes a 11 años)

Zantac[®] Tabletas 150 mg

Zantac[®] Tabletas 300 mg

Zantac[®] Efervescente 150 mg Tabletas

Zantac[®] Jarabe

- Tratamiento de úlcera péptica.
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Zantac[®] Inyectable:

- Tratamiento de la úlcera péptica.
- Tratamiento de reflujo gastroesofágico, incluyendo esofagitis por reflujo y alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes severamente enfermos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Los productos Zantac[®] se contraindican en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la preparación.

Advertencias y Precauciones: Antes de comenzar la terapia en pacientes con úlcera gástrica, pacientes de edad madura o avanzada y con síntomas dispépticos nuevos o recientemente cambiados, se debe excluir la posibilidad de que exista alguna malignidad, ya que el tratamiento con Zantac[®] podría enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico.

La ranitidina se excreta a través de los riñones, por lo cual se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Se deben realizar ajustes en la dosificación tal como se detalla anteriormente en Dosis y Administración en Insuficiencia Renal.

En raras ocasiones, las comunicaciones clínicas sugieren que la ranitidina es capaz de precipitar ataques porfíricos agudos. Por tanto, se debe evitar la administración de Zantac[®] en aquellos pacientes con antecedentes de porfiria aguda.

Se recomienda instituir una vigilancia regular de los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroides de manera concomitante con formulaciones orales Zantac[®], especialmente en aquellos de edad avanzada y en los que tienen antecedentes de úlcera péptica.

Ciertos tipos de pacientes, como los de edad avanzada, los que padecen alguna enfermedad pulmonar crónica, diabetes o inmunodeficiencia, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad. Un extenso estudio epidemiológico demostró que los pacientes que utilizan actualmente antagonistas del receptor H₂ se encuentran en mayor riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad, en comparación con los que habían suspendido el

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento, habiendo lugar a un aumento del riesgo relativo ajustado observado de 1.63 (IC del 95%, 1.07 - 2.48).

Como las tabletas efervescentes Zantac[®] contienen aspartame, deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Las formulaciones Zantac[®] en tabletas efervescentes contienen sodio. Por tanto, se debe tener cuidado al tratar a pacientes bajo dieta restringida en cuanto a sodio.

En raras ocasiones, han surgido comunicaciones de bradicardia asociada con la administración rápida de Zantac[®] en inyección. Este trastorno suele presentarse en pacientes con factores predisponentes a perturbaciones del ritmo cardiaco. No se deben exceder las tasas de administración recomendadas.

La administración intravenosa de antagonistas del receptor H₂, a dosis superiores a las recomendadas, ha sido asociada con elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas, cuando el tratamiento se ha extendido por más de cinco días.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de la ranitidina en la fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales.

Embarazo y lactancia

La ranitidina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Al igual que otros fármacos, Zantac[®] sólo debe utilizarse durante lactancia si se considera esencial.

3.3.7. GONAPEPTYL[®] DEPOT

Expediente : 19982483
Radicado : 2013040740
Fecha : 2013/04/18
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada jeringa con 172 mg de microcápsulas contiene triptorelina acetato 4.12 mg equivalente a triptorelina 3.75 mg.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento del cáncer de próstata dependiente de hormonas avanzado.

Mujeres: Miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas. Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria. En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de LH.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la triptorelina, polímeros D, L láctido-coglicólido, dextrano o a cualquiera de los excipientes. En los varones con cáncer de próstata independiente de hormonas está contraindicado el tratamiento con triptorelina. Tras orquiectomía (castración quirúrgica), la triptorelina no produce un descenso adicional de la testosterona sérica, y por lo tanto está contraindicada. En las mujeres, la triptorelina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia y en las pacientes con osteoporosis clínicamente manifiesta. No se debe tratar con triptorelina a niños con tumores cerebrales progresivos.

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 indicaciones solicitada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las indicaciones aprobadas son: “Tratamiento del cáncer de próstata dependiente de hormonas avanzado. Mujeres: miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas. Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria. En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de lh” y las solicitadas son “Tratamiento del cáncer de próstata dependiente de hormonas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

avanzado. Mujeres: miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas. Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria. En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de LH. Tratamiento de la pubertad precoz”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, quedando así:

Tratamiento del cáncer de próstata dependiente de hormonas avanzado. Mujeres: miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas. Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria. En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de LH. Tratamiento de la pubertad precoz.

3.3.8. ESMIRTAL® 20

Expediente : 20053355
Radicado : 2013042584
Fecha : 2013/04/24
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.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. Estados graves de confusión y alteraciones graves de la función renal.

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

- Inserto versión SC754522/02/13
- Posología del producto (adjunta en el radicado)
- Dosis que aporta cada cuarto (1/4) de comprimido

Asimismo a modo de consulta interna solicita la evaluación y concepto sobre las indicaciones y contraindicaciones que aparecen en el inserto, puesto que según la norma farmacológica 19.18.0.0.N30 (Se aceptan la memantina y la citicolina con la indicación de coadyudante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad) y el interesado declara como indicaciones "Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de grado moderado a severo Y otras disfunciones cerebrales de grado leve, moderado o severo de origen degenerativo o vascular, caracterizados por trastornos de la concentración, de la memoria, desinterés y fatiga.

Trastornos motores asociados con espasticidad de origen central"

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere la información completa para su estudio.

3.3.9. PIRSEC® 20 mg CÁPSULAS PIRSEC® 40 mg CÁPSULAS

Expediente : 20035335
Radicado : 13061176
Fecha : 25/07/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 20 mg de omeprazol.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada cápsula contiene 40 mg de omeprazol.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Para el manejo del reflujo gastroesofágico y como coadyuvante en el tratamiento de las úlceras gástricas duodenales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a omeprazol o a cualquiera de los excipientes del producto. Cuando se sospeche úlcera gástrica, se debe excluir la posibilidad de malignidad antes de instituir el tratamiento con omeprazol, ya que el tratamiento podría aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico. Omeprazol no debe administrarse con atazanavir.

Omeprazol no debe administrarse con claritromicina en caso de insuficiencia hepática. El bicarbonato de sodio está contraindicado en pacientes con alcalosis metabólica e hipocalcemia.

Precauciones y advertencias: la respuesta sintomática al tratamiento con omeprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica. La acidez gástrica disminuida aumenta las cuentas gástricas de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con productos medicinales que disminuyen la acidez conlleva un riesgo discretamente elevado de infecciones gastrointestinales tales como salmonella y campylobacter. El contenido de sodio del producto debe tomarse en consideración cuando se administre a pacientes con una dieta restringida en sodio.

El bicarbonato de sodio debe utilizarse como precaución en pacientes con síndrome de bartter, hipopotasemia, alcalosis respiratoria y problemas del equilibrio ácido-base. La administración a largo plazo de bicarbonato con calcio o leche puede ocasionar un síndrome leche-álcali.

Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel o cilostazol (anticoagulantes) ó antirretrovirales recetados (medicamentos para la infección por el VIH).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ampliación de Indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Para el tratamiento de:

- Úlcera Duodenal
- Úlcera gástrica
- Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (GERD por sus siglas en ingles)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

Para el tratamiento de:

- Úlcera Duodenal
- Úlcera gástrica
- Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (GERD por sus siglas en ingles)

3.3.10. SULFATO DE ZINC 2mg/mL

Expediente : 20065197
Radicado : 2013087518
Fecha : 06/08/2013
Interesado : Farmatech S.A

Composición: Cada mL contiene 2 mg de sulfato de zinc.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente y de la diarrea aguda.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, el producto debe de administrarse por 14 días como complemento a las sales de rehidratación oral, como lo recomienda la OMS con el objetivo de prevenir recaídas en las diarreas persistentes en niños.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de las nuevas indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Coadyuvante en el manejo de la diarrea aguda, crónica, persistente y disintérica en adultos y niños.
- Coadyuvante en la prevención y tratamiento de los problemas de crecimiento en niños.
- Coadyuvante en la prevención y tratamiento de las infecciones respiratorias, como neumonía y resfriado común.
- Coadyuvante en el fortalecimiento del sistema inmune en estados de inmunosupresión.

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:

- Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente y de la diarrea aguda.
- Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. VOLUVEN® 6%

Expediente : 19936971
Radicado : 2013085267
Fecha : 01/08/2013
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene poli(O-2-hidroxietil) almidón (hidroxietil almidón 130/0.4)

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: Sustituto del plasma. Uso en adultos y en pediatría

Contraindicaciones: Edema pulmonar, falla renal con anuria, pacientes que estén recibiendo diálisis, sangrado intracraneal. Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Posología

Nuevas Contraindicaciones:

- Infección generalizada grave (sepsis)
- Enfermedad hepática grave
- Sobrecarga de fluido (hiperhidratación), especialmente en casos de edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva
- Insuficiencia renal con oliguria o anuria
- Pacientes que reciben tratamiento con diálisis
- Sangrado intracraneal
- Hipernatremia o hipercloremia severa
- Hipersensibilidad conocida a los hidroxietilalmidones

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La sobrecarga de fluido causada por la sobredosis debería evitarse en general. Particularmente para pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunciones renales severas el riesgo incrementado de hiperhidratación debe tomarse en consideración; la posología debe adaptarse. En casos de deshidratación severa debería administrarse primero una solución cristaloiide.

En los pacientes críticos, se deben usar principalmente cristaloides, y Voluven® 6% debe ser utilizado si los cristaloides no son suficientes para estabilizar al paciente, y si el beneficio esperado justifica el riesgo.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

En los pacientes críticos, se debe considerar una reducción de la dosis en función de las necesidades reales del paciente y la gravedad de la condición del paciente. Se debe dar la menor dosis efectiva posible.

Se debe tener un especial cuidado en caso de ~~enfermedad hepática grave o~~ alteraciones hemorrágicas graves, p. e. casos graves de la enfermedad de von Willebrand.

Nueva Posología:

La dosis diaria y la velocidad de infusión dependen de la pérdida de sangre del paciente, el mantenimiento o la restauración de los parámetros hemodinámicos y la hemodilución (efecto de dilución).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo al concepto emitido en el numeral 3.6.2. de la presente acta; se recomendó llamar a revisión de oficio el producto de la referencia, con el fin de que sea retirado del mercado teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio desfavorable relacionado con el incremento de la morbilidad y mortalidad con estos productos.

3.4.2. IMUKIN®

Expediente : 211873
Radicado : 2013089032
Fecha : 09/08/2013
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada vial de 0.5 mL contienen 1mg de Interferon Humano Recombinante Gamma -1b equivalente a 2000000 U.I

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Imukin está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Pacientes que padecen o desarrollan una hipersensibilidad a interferones relacionados estrechamente o a cualquier componente del producto. Debe administrarse con precaución a pacientes con síntomas de isquemias, ICC, o arritmias, al igual que con antecedentes o trastornos convulsivos y/o alteraciones funcionales del SNC.

En enfermedades hepáticas y renales severas existe el riesgo de acumulación. Debe evitarse usar concomitantemente con preparados de proteínas séricas heterologas o inmunológicas (ej, vacunas) ya que puede potenciar respuesta inmunitaria.

Debe evitarse conducir vehículos o manejar maquinas, además de las pruebas requeridas para la vigilancia de los pacientes con GC previo al inicio de imukin se recomienda practicar CH, VSG, recuentos plaquetarios, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas y renales.

Es pertinente practicar determinación de ACS contra imukin mediante métodos de radio inmunoprecipitación, embarazo, niños. Niños menores de seis años.

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:

- Contraindicaciones
- Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir CCDS No. 0145-09 del 7 de Junio de 2013.
- Inserto versión 20130607

Nuevas Contraindicaciones:

Imukin[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al interferón gamma, hipersensibilidad conocida a interferones estrechamente relacionados o a cualquier otro componente del producto.

Nuevas Precauciones y advertencias:

Imukin[®] debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, ya que pueden experimentar exacerbaciones autolimitadas por su condición Cardíaca a dosis de 250 µg/m²/día o mayor, como fue observado en algunos ensayos clínicos.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sin embargo no se han demostrado efectos cardiotóxicos directos.

Se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes con trastornos convulsivos y/o compromiso de la función del sistema nervioso central.

En forma similar, para los pacientes con enfermedad hepática grave o insuficiencia renal severa, puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir a la acumulación de interferón, al administrarlo en forma repetida.

Neutropenia y trombocitopenia reversible, las cuales pueden ser severas y dosis dependiente, han sido observadas durante terapia con Imukin[®]. Se debe tener cuidado cuando se administre Imukin[®] a pacientes con mielosupresión.

Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. Se han observado elevaciones de la AST y/o ALT durante la terapia con Imukin[®], incluso a los 7 días de iniciado tratamiento. La incidencia parece ser más elevada en pacientes menores de 1 año de edad comparado con otros niños mayores. La elevación de las transaminasas fueron reversibles con reducción en la dosis o interrupción del tratamiento con Imukin[®].

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma con otras preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por ej. vacunas), debido al riesgo de una respuesta inmune inesperada, o exagerada.

Aún cuando se administre a la dosis recomendada de 50 µg/m² mediante inyección subcutánea, Imukin[®] puede afectar la habilidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este efecto puede incrementarse con el alcohol.

Se debe informar a los pacientes tratados con Imukin[®], así como a sus padres, sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si el médico considera conveniente su utilización en la casa, debe impartir las instrucciones sobre el uso apropiado.

Además de los exámenes normalmente requeridos para monitorizar a los pacientes con EGC, u osteopetrosis maligna severa deben practicarse las siguientes pruebas antes de iniciar terapia con Imukin[®] en los periodos apropiados, definidos por el médico tratante: pruebas hematológicas, incluyendo recuento celular sanguíneo completo, recuento diferencial y plaquetario; química sanguínea, incluyendo pruebas de función renal y hepática; Uroanálisis.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se han examinado en estudios clínicos más de 900 pacientes tratados con IMUKIN® como agente único, con el fin de investigar la presencia de anticuerpo al interferón gamma, mediante un ensayo de radioinmunoprecipitación sensible, el cual detecta anticuerpo neutralizante así como no neutralizante. En un solo paciente el ensayo realizado fue positivo; sin embargo las muestras subsiguientes fueron negativas. Como el interferón gamma, presente en Imukin® es una proteína exógena, sería prudente monitorizar los pacientes periódicamente, así como la presencia de anticuerpos.

El tapón del vial de vidrio con Imukin® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar en la carta de solicitud, en el numeral 2, el producto para el cual se menciona la modificación.

3.4.3. SEREVENT® INHALADOR

Expediente : 41575
Radicado : 2013084380
Fecha : 30/07/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene 25 µg de salmeterol.

Forma farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones: Broncodilatador, coadyuvante en el manejo del asma bronquial.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en hipertiroidismo, hipokalemia. No es un remplazo de la terapia con corticosteroides ni de elección en las crisis asmáticas agudas.

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:

- Precauciones y advertencias.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Información para prescribir GDS28/IPI10 del 01 de Abril de 2013.
- Inserto GDS28/IPI010 del 01 de Abril de 2013.

Nuevas Precauciones y advertencias:

La terapia con SEREVENT no debe iniciarse en aquellos pacientes con asma en agravamiento o en deterioro agudo.

El deterioro súbito y progresivo del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse un incremento en la terapia con corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, puede instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores, en particular de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas, indica un deterioro en el control del asma.

Se debe advertir a los pacientes que no deben suspender ni reducir la terapia esteroide sin dictamen médico, aún si experimentan alguna mejoría con Serevent.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este padecimiento debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción. La terapia con Serevent Inhalador debe suspenderse inmediatamente, reevaluarse al paciente y, si es necesario, instituirse alguna terapia alternativa.

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor, palpitaciones subjetivas, y cefalea resultantes del tratamiento con beta-2 agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Serevent debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por tanto, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Datos de un amplio estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica (SMART) comparando la seguridad de Serevent y de placebo adicionados a la terapia usual, mostraron un incremento en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibieron Serevent. Los datos de este estudio sugirieron que los pacientes Afroamericanos pueden tener mayor riesgo de eventos respiratorios serios o muerte cuando usan Serevent en comparación con placebo. No se sabe si esto se debe a factores farmacogenéticos o a otros factores. Los agonistas beta 2 de larga duración, tales como SEREVENT, deben ser prescritos con corticoesteroides.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de Asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios realizados en animales, se presentaron algunos efectos en los fetos, típicos de los beta-2 agonistas, a niveles de exposición sustancialmente mayores que los alcanzados con el uso terapéutico. La amplia experiencia que se tiene con otros beta-2 agonistas no ha proporcionado indicio alguno de que estos efectos sean pertinentes en las mujeres que reciben dosis clínicas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de salmeterol en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de salmeterol en el embarazo humano.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Al igual que con cualquier medicamento, su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Después de la administración por inhalación de dosis terapéuticas, los niveles plasmáticos de salmeterol son insignificantes, por lo que los niveles en la leche materna deben ser correspondientemente bajos. Sin embargo, como existe poca experiencia en la administración de salmeterol a madres lactantes, su uso bajo estas circunstancias sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el lactante.

Los estudios realizados en animales lactantes dan soporte a la opinión sobre la posibilidad de que el salmeterol sólo se secrete en la leche materna en cantidades muy pequeña.

Efectos Adversos

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los eventos comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. No se tomó en cuenta la incidencia bajo la administración de placebo. Los eventos muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos posteriores a la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a la dosis estándar consistente en 50 microgramos administrados dos veces al día. Cuando fue apropiado, también se tomaron en cuenta las frecuencias de ocurrencia a la dosis más alta, consistente en 100

Microgramos Administrados dos Veces al día.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de Hipersensibilidad: No común : Exantema.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy raras : Reacciones anafilácticas incluyendo edema y angioedema, roncoespasmo y choque anafiláctico.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Hiperglucemia

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblor y cefalea

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor y cefalea, resultantes del tratamiento con beta-2 agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular. Los temblores se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Trastornos cardiacos

Comunes: Palpitaciones

No común: Taquicardia.

Los casos de taquicardia se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Muy raros: Arritmias cardiacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Irritación bucofaringea y broncoespasmo paradójico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Calambres musculares.

Muy raro: Artralgia.

Sobredosis

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Los síntomas esperados y signos resultantes de una sobredosificación con Serevent son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta₂ -adrenérgica excesiva, incluyendo temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipotasemia.

Si se presentara sobredosis, deberán tratarse al paciente con medidas apropiadas de apoyo y monitoreo según sea necesario. La clínica indicará si es necesario manejo adicional o seguir las recomendaciones del centro de intoxicaciones o envenenamientos, cuando haya disponible.

Instrucciones para su uso:

Cómo probar su inhalador:

Antes de usar su inhalador por primera vez, o si no ha usado su inhalador durante una semana o más, remueva la tapa de la boquilla apretando suavemente los costados de la tapa, y libere dos atomizaciones al aire para asegurarse de que el inhalador funciona. Usando su inhalador

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:

- Precauciones y advertencias.
- Información para prescribir GDS28/IPI10 del 01 de Abril de 2013.
- Inserto GDS28/IPI010 del 01 de Abril de 2013.

Nuevas Precauciones y advertencias:

La terapia con Serevent[®] no debe iniciarse en aquellos pacientes con asma en agravamiento o en deterioro agudo.

El deterioro súbito y progresivo del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse un incremento en la terapia con corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, puede instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores, en particular de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas, indica un deterioro en el control del asma.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Se debe advertir a los pacientes que no deben suspender ni reducir la terapia esteroide sin dictamen médico, aún si experimentan alguna mejoría con Serevent®.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este padecimiento debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción. La terapia con Serevent® Inhalador debe suspenderse inmediatamente, reevaluarse al paciente y, si es necesario, instituirse alguna terapia alternativa.

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor, palpitations subjetivas, y cefalea resultantes del tratamiento con beta-2 agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Serevent® debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Serevent® debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por tanto, Serevent® debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Datos de un amplio estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica (SMART) comparando la seguridad de Serevent® y de placebo

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adicionados a la terapia usual, mostraron un incremento en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibieron Serevent[®]. Los datos de este estudio sugirieron que los pacientes Afroamericanos pueden tener mayor riesgo de eventos respiratorios serios o muerte cuando usan Serevent[®] en comparación con placebo. No se sabe si esto se debe a factores farmacogenéticos o a otros factores. Los agonistas beta 2 de larga duración, tales como Serevent[®], deben ser prescritos con corticoesteroides.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent[®]. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent[®].

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de Asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios realizados en animales, se presentaron algunos efectos en los fetos, típicos de los beta-2 agonistas, a niveles de exposición sustancialmente mayores que los alcanzados con el uso terapéutico. La amplia experiencia que se tiene con otros beta-2 agonistas no ha proporcionado indicio alguno de que estos efectos sean pertinentes en las mujeres que reciben dosis clínicas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de salmeterol en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de salmeterol en el embarazo humano.

Al igual que con cualquier medicamento, su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Después de la administración por inhalación de dosis terapéuticas, los niveles plasmáticos de salmeterol son insignificantes, por lo que los niveles en la leche materna deben ser correspondientemente bajos. Sin embargo, como existe poca experiencia en la administración de salmeterol a madres lactantes, su uso bajo estas circunstancias sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el lactante.

Los estudios realizados en animales lactantes dan soporte a la opinión sobre la posibilidad de que el salmeterol sólo se secrete en la leche materna en cantidades muy pequeña.

Efectos Adversos

Más adelante se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los eventos comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos de pruebas clínicas. No se tomó en cuenta la incidencia bajo la administración de placebo. Los eventos muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos posteriores a la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a la dosis estándar consistente en 50 microgramos administrados dos veces al día. Cuando fue apropiado, también se tomaron en cuenta las frecuencias de ocurrencia a la dosis más alta, consistente en 100 mcg administrados dos veces al día.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de Hipersensibilidad:

No común : Exantema.

Muy raras: Reacciones anafilácticas incluyendo edema y angioedema, roncoespasmo y choque anafiláctico.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Hiperglucemia

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblor y cefalea

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor y cefalea, resultantes del tratamiento con beta-Z agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular. Los temblores se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Trastornos cardiacos

Comunes: Palpitaciones

No común: Taquicardia.

Los casos de taquicardia se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Muy raros: Arritmias cardiacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Irritación bucofaringea y broncoespasmo paradójico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Calambres musculares.

Muy raro: Artralgia.

Sobredosis

Los síntomas esperados y signos resultantes de una sobredosificación con Serevent son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta₂ -adrenérgica excesiva, incluyendo temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipotasemia.

Si se presentara sobredosis, deberán tratarse al paciente con medidas apropiadas de apoyo y monitoreo según sea necesario. La clínica indicará si es necesario manejo adicional o seguir las recomendaciones del centro

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de intoxicaciones o envenenamientos, cuando haya disponible.

Instrucciones para su uso:

Cómo probar su inhalador:

Antes de usar su inhalador por primera vez, o si no ha usado su inhalador durante una semana o más, remueva la tapa de la boquilla apretando suavemente los costados de la tapa, y libere dos atomizaciones al aire para asegurarse de que el inhalador funciona. Usando su inhalador

3.4.4. SEREVENT DISKUS

Expediente : 1980500
Radicado : 2013083487
Fecha : 29/07/2013
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene 50 µg de salmetrol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Tratamiento de la obstrucción reversible de las vías respiratorias en adultos y niños debido a asma, bronquitis crónica y enfisema. Tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, tirotoxicosis, embarazo y lactancia.

Precauciones: diabetes, insuficiencia cardiaca. No debe utilizarse en tratamientos en estado agudo de asma.

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:

- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión GDS28/IPI09 del 01 de Abril de 2013de 2013
- Inserto versión GDS28/IPI09 del 01 de Abril de 2013de 2013

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Nuevas precauciones y advertencias:

La terapia con Serevent no debe iniciarse en aquellos pacientes con asma en agravamiento o en deterioro agudo.

El deterioro súbito y progresivo del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la terapia ascendente con agentes corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, puede instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores, en particular de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas, indica un deterioro en el control del asma.

Se debe advertir a los pacientes que no deben suspender ni reducir la terapia esteroide sin dictamen médico, aún si experimentan alguna mejoría con Serevent.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este padecimiento debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción. La terapia con SEREVENT Diskus debe suspenderse inmediatamente, reevaluarse al paciente y, si es necesario, instituirse alguna terapia alternativa.

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor, palpitations subjetivas, y cefalea resultantes del tratamiento con beta-2 agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Serevent debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por tanto, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Datos de un amplio estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica (SMART) comparando la seguridad de Serevent y de placebo adicionados a la terapia usual, mostraron un incremento en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibieron Serevent. Los datos de este estudio sugirieron que los pacientes Afroamericanos pueden tener mayor riesgo de eventos respiratorios serios o muerte cuando usan Serevent en comparación con placebo. No se sabe si esto se debe a factores farmacogenéticos o a otros factores. Los agonistas beta 2 de larga duración, tales como SEREVENT, deben ser prescritos con corticosteroides.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a SEREVENT. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios realizados en animales, se presentaron algunos efectos en los fetos, típicos de los beta-2 agonistas, a niveles de exposición sustancialmente mayores que los alcanzados con el uso terapéutico. La amplia experiencia que se tiene con otros beta-2 agonistas no ha proporcionado indicio alguno de que estos efectos sean pertinentes en las mujeres que reciben dosis clínicas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de salmeterol en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de salmeterol en el embarazo humano.

Al igual que con cualquier medicamento, su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Trastornos cardiacos

Comunes: Palpitaciones

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No común: Taquicardia.

Los casos de taquicardia se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Irritación bucofaringea y broncoespasmo paradójico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes:

Calambres musculares.

Muy raro:

Artralgia.

Sobredosis

Los síntomas esperados y signos resultantes de una sobredosificación con Serevent son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta₂ -adrenérgica excesiva, incluyendo temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipopotasemia.

Si se presentara sobredosis, deberán tratarse al paciente con medidas apropiadas de apoyo y monitoreo según sea necesario. La clínica indicará si es necesario manejo adicional o seguir las recomendaciones del centro de intoxicaciones o envenenamientos, cuando haya disponible.

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:

- Precauciones y advertencias
- Información para Prescribir versión GDS28/IPI09 del 01 de Abril de 2013de 2013
- Inserto versión GDS28/IPI09 del 01 de Abril de 2013de 2013

Nuevas precauciones y advertencias:

La terapia con Serevent[®] no debe iniciarse en aquellos pacientes con asma en agravamiento o en deterioro agudo.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El deterioro súbito y progresivo del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la terapia ascendente con agentes corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, puede instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores, en particular de beta-2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas, indica un deterioro en el control del asma.

Se debe advertir a los pacientes que no deben suspender ni reducir la terapia esteroide sin dictamen médico, aún si experimentan alguna mejoría con Serevent®.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, puede presentarse broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Este padecimiento debe tratarse inmediatamente con algún agente broncodilatador inhalado de rápida acción. La terapia con Serevent Diskus debe suspenderse inmediatamente, reevaluarse al paciente y, si es necesario, instituirse alguna terapia alternativa.

Se han comunicado efectos farmacológicos colaterales, como temblor, palpitations subjetivas, y cefalea resultantes del tratamiento con beta-2 agonistas, pero tienden a ser transitorios y a reducirse con una terapia regular.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como incrementos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea. Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Serevent® debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

Existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio con todos los fármacos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

simpaticomiméticos que se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por tanto, Serevent debe administrarse con precaución a los pacientes que exhiben una predisposición a presentar bajas concentraciones séricas de potasio.

Datos de un amplio estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica (SMART) comparando la seguridad de Serevent[®] y de placebo adicionados a la terapia usual, mostraron un incremento en las muertes relacionadas con asma en pacientes que recibieron Serevent[®]. Los datos de este estudio sugirieron que los pacientes Afroamericanos pueden tener mayor riesgo de eventos respiratorios serios o muerte cuando usan Serevent[®] en comparación con placebo. No se sabe si esto se debe a factores farmacogenéticos o a otros factores. Los agonistas beta 2 de larga duración, tales como Serevent[®], deben ser prescritos con corticosteroides.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a Serevent[®]. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con Serevent[®].

Embarazo y Lactancia

Embarazo

En estudios realizados en animales, se presentaron algunos efectos en los fetos, típicos de los beta-2 agonistas, a niveles de exposición sustancialmente mayores que los alcanzados con el uso terapéutico. La amplia experiencia que se tiene con otros beta-2 agonistas no ha proporcionado indicio alguno de que estos efectos sean pertinentes en las mujeres que reciben dosis clínicas.

No hay estudios adecuados y bien controlados de salmeterol en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto de salmeterol en el embarazo humano.

Al igual que con cualquier medicamento, su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

Trastornos cardiacos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Comunes: Palpitaciones

No común: Taquicardia.

Los casos de taquicardia se presentan con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: Irritación bucofaríngea y broncoespasmo paradójico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: Calambres musculares.

Muy raro: Artralgia.

Sobredosis

Los síntomas esperados y signos resultantes de una sobredosificación con Serevent® son aquellos que se presentan comúnmente como resultado de una estimulación beta₂ -adrenérgica excesiva, incluyendo temblores, cefalea, taquicardia, incrementos en la tensión arterial sistólica e hipopotasemia.

Si se presentara sobredosis, deberán tratarse al paciente con medidas apropiadas de apoyo y monitoreo según sea necesario. La clínica indicará si es necesario manejo adicional o seguir las recomendaciones del centro de intoxicaciones o envenenamientos, cuando haya disponible.

3.4.5. MEDROL® 4 mg TABLETAS.

Expediente : 34501

Radicado : 2013084526

Fecha : 2013/07/30

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de metilprednisolona.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones solicitadas son: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de la mismas, hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona. La administración de vacunas atenuadas vivas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides, e información para prescribir versión 6.0 de 07 de mayo de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de la mismas, hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona. La administración de vacunas atenuadas vivas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 6.0 de 07 de mayo de 2013, para el producto de la referencia.

3.4.6. MEDROL® 16 mg TABLETAS.

Expediente : 46144
Radicado : 2013084523
Fecha : 2013/07/30
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Composición: Cada tableta contiene 16 mg de metilprednisolona micronizada.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas, úlcera gástrica, osteoporosis, pacientes psicóticos en estados de agitación, pacientes diabéticos, tuberculosis localizada, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, deficiencia crónica renal y uremia.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la modificación de las contraindicaciones, solicitadas por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. Las contraindicaciones solicitadas son: Infecciones fúngicas sistémicas, úlcera gástrica, osteoporosis, pacientes psicóticos en estados de agitación, pacientes diabéticos, tuberculosis localizada, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, deficiencia crónica renal y uremia. Hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona. La administración de vacunas atenuadas vivas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides., e información para prescribir versión 6.0 de 07 de mayo de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas, úlcera gástrica, osteoporosis, pacientes psicóticos en estados de agitación, pacientes diabéticos, tuberculosis localizada, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, deficiencia crónica renal y uremia. Hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona. La administración de vacunas atenuadas vivas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

versión 6.0 de 07 de mayo de 2013, para el producto de la referencia.

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD.

3.6.1. PARACETAMOL O ACETAMINOFÉN

Radicado : 13069336

Fecha : 22/08/2013

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos biológicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el producto de la referencia.

El 08 de agosto de 2013, la FDA emitió un comunicado de los medicamentos que contienen como principio activo paracetamol o acetaminofén, en donde hace una revisión sistemática de información en su base de datos (FAERS) para evaluar los casos dermatológicos graves relacionados con los mismos, consideran que por ser un medicamento de venta libre, se etiquete en los envases del fármaco, con el aviso que contenga la advertencia de reacciones adversas en la piel más graves (Síndrome de Stevens-Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica y Pustulosis Exantemática generalizada aguda), por lo que solicitará que los fabricantes inserten dicha advertencia bajo una nueva aplicación del fármaco, lo que favorece a los fabricantes del producto farmacéutico comercializado.

Por otra parte, el paracetamol o acetaminofén, es un fármaco utilizado en Colombia como analgésico y antipirético. Se consulta en Micromedex las reacciones adversas serias dermatológicas representativas las que se citan como: Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, ya que de acuerdo a lo revisado por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés), y revisando en su literatura médica del Sistema de Reportes de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) en donde descubren este tipo de reacciones dermatológicas (107 casos desde 1967 hasta 2012, dando como resultado 67 hospitalizaciones y 12 muertes, la mayoría de los casos eran probables o posibles asociado con el medicamento).

Con base a lo anterior, el riesgo de la toma de este tipo de principio activo es bajo para la producción de las alteraciones dermatológicas graves a la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

población estadounidense. De otro lado, una revisión detallada de la base de datos SIVICOS desde 2002 hasta 2013, permite documentar tres eventos serios dermatológicos y ocho casos no serios en Colombia.

GENERO	EDAD	SEVERIDAD	CAUSALIDAD	RAM
F	16	No serio	Posible	Toxicodermia
M	64	No serio	Definitiva	Rash Agravado
F	2	Serio	Posible	Rash eritematoso Agravado
F	26	No serio	Posible	Toxicodermia
M	10	No serio	Probable	Rash Agravado
F	4	Serio	Probable	Eritema multiforme
F	15	No serio	Probable	Rash agravado
F	21	No serio	Posible	Rash agravado
F	29	No serio	Probable	Rash agravado
M	61	No serio	Probable	Rash agravado
F	18	Serio	Probable	Síndrome de Stevens Johnson

Por tal motivo, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora:

Incluir explícitamente en todos los productos con paracetamol ó acetaminofén, que el medicamento podría causar reacciones alérgicas cutáneas graves (Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información presentada para los productos con principio activo acetaminofen y se tendrá en cuenta para la revisión que se hará sobre el balance de seguridad y eficacia para las concentraciones aprobadas de dicho principio activo.

3.6.2. HIDROXIETIL ALMIDÓN

Radicado : 13070969 / 13083750

Fecha : 27/08/2013

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos biológicos.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el producto de la referencia.

Esto, teniendo en cuenta los comunicados allegados por titulares de los productos Tetraspan® y Volumen® con el principio activo mencionado en el asunto, con los cuales se informa que la EMA's Pharmavigilance Risk Assessment (PRAC) de la Agencia de Medicina Europea, el 14 de junio del 2013, publicó recomendaciones de la suspensión de la autorización de la comercialización de soluciones para perfusión que contienen principio activo Hidroxietil Almidón, por cuanto concluyeron que los beneficios ya no son mayores que los riesgos.

En la revisión realizada se evidenció que los pacientes con sepsis grave tratados con Hidroxietil Almidón estaban en un mayor riesgo de daño renal requiriendo diálisis. Adicionalmente informan que dos de los estudios también demostraron que en pacientes tratados con productos que contienen el principio activo referenciado hubo mayor riesgo de mortalidad por lo cual solicitó evaluar las pruebas disponibles con el fin de evaluar el riesgo – beneficio de las soluciones que contienen este principio activo. De acuerdo a lo encontrado la PRAC consideró que los datos disponibles sólo mostraron un beneficio limitado de las soluciones con Hidroxietil Almidón, lo que no justificaba su uso teniendo en cuenta los riesgos conocidos, ante lo cual, la PRAC llegó a la conclusión de suspender la comercialización de los medicamentos que contenían este principio activo. Lo anterior fue ratificado en con fecha del 12 de julio del 2013 por parte de la EMA's Pharmavigilance Risk Assessment (PRAC).

Por otra parte el 24 de junio del 2013 la FDA informa que ha analizado los datos de ensayos clínicos controlados, meta-análisis y estudios observacionales que indican un mayor riesgo de mortalidad y un aumento en el uso de terapia de reemplazo renal, lesiones en pacientes adultos en estado crítico, incluyendo los pacientes con sepsis y los ingresados en la UCI debido al uso de soluciones para perfusión que contienen principio activo Hidroxietil Almidón. La FDA concluyó que dichos productos no deben ser usados en los pacientes con factores de riesgo ya mencionados, por lo cual hace recomendaciones a los pacientes y profesionales de la salud.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Por tal motivo, el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora:

- Incluir en las contraindicaciones del producto su uso en pacientes en estado crítico incluyendo pacientes con sepsis y aquellos que requieren ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo así como aquellos sometidos a cirugía de corazón abierto en asociación con circulación extracorpórea.
- Incluir también en las contraindicaciones su uso en pacientes con disfunción renal pre existente.
- Incluir dentro de las advertencias del producto el riesgo de presentación de insuficiencia renal por tanto se debe vigilar la función renal al inicio del tratamiento y de forma continua durante un periodo mínimo de 90 días luego de su inicio.
- Suspender el medicamento ante el primer signo de insuficiencia renal o coagulopatía.
- Llamar a revisión de oficio a los titulares de registro del producto Hidroxietil Almidón.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo Hidroxietil Almidón, con el fin de que sean retirados del mercado teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio desfavorable relacionado con el incremento de la morbilidad y mortalidad con estos productos.

3.6.3. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD NATURAL

Radicado : 13069322

Fecha : 22/082013

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos en desarrollo del programa demuestra la calidad 2013, ha encontrado que a la fecha dentro de los laboratorios visitados (Titulares, Fabricantes e importadores) no están cumpliendo con lo dispuesto en el artículo 22 del Decreto 677 de 1995, Resolución 2514 de 1995, Resolución 3183 de 1995 que adopto oficialmente el manual de buenas prácticas de manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO, serie informes técnicos.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El incumplimiento de los laboratorios visitados a la fecha, se basa en la no realización de los estudios de estabilidad natural, como tampoco se ha encontrado que realicen estudios de estabilidad la estabilidad on going stability o de aseguramiento de estabilidad; en consecuencia se encuentran inmersos en la causal de llamado a revisión de oficio del artículo 100 del Decreto 677 de 1995.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos Comisión Revisora conceptuar llamar a revisión de oficio a todos los medicamentos que no posean estudios de estabilidad natural y/o de aseguramiento de la estabilidad u on going stability.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos fabricados y comercializados en el país, que no hayan dado cumplimiento a lo establecido en el parágrafo segundo del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, en cuanto a la obligatoriedad de presentar los resultados completos de los estudios de estabilidad natural una vez estos terminen, con el fin de tomar las medidas pertinentes.

3.8 RECURSO DE REPOSICIÓN

3.8.1. RIOPAN® GEL

Expediente : 20036996
Radicado : 2013043101 / 2012016715
Fecha : 2013/04/24
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contienen 8 g magaldrato + 1 g dimeticona.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Enfermedad ácido-péptica: esofagitis por reflujo, reflujo gastroesofágico; hernia hiatal, gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal. Gastritis alcalina, etílica y medicamentosa, dispepsia no ulcerosa,

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

úlceras por stress. Medicación concomitante en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Terapia de mantenimiento para los padecimientos ácido-pépticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas. Precauciones y advertencias: niños menores de 12 años. En pacientes con disfunción renal, se deberá monitorear los niveles séricos de magnesio y aluminio. Pacientes que requieren diálisis. En tratamientos a largo plazo se deberá monitorear la concentración de aluminio en sangre (no exceder de 40 mg/mL)

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el recurso de reposición interpuesto por el interesado mediante escritos 2013043101 y 2013048193 (primera radicación: 2012016715) allegados bajo el expediente de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta las alertas internacionales y los límites máximos permitidos por día del sulfato de plata, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 61 de 2012, numeral 3.11.1., en el sentido de no recomendar el uso del sulfato de plata como excipiente para productos sistémicos teniendo en cuenta su alta toxicidad.

3.8.2. CLINIPLAST® (MICOFENOLATO DE MOFETILO 500 mg)

Expediente : 20042840
Radicado : 13065656 / 13073493 / 13078741
Fecha : 09/08/2013, 03/09/2013 y 17/09/2013
Interesado : Procaps S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición, frente al concepto emitido en el Acta No. 32 de 2013, numeral 3.10.8 con el objetivo que sea aclarado y declarado el Fabricante del producto Micofenolato de mofetilo 500 mg (Cliniplast), con el cual se realizaron los estudios farmacocinéticos que fueron aprobados en Acta No. 35 de 2012 numeral 3.2.4; esto es Fabricante

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

KOÇAK FARMA con domicilio en Turquía y cuyo propietario de los derechos de registro es Tecnimede con domicilio en Portugal.

Para tal efecto y con el fin de aclarar cualquier duda generada con relación a nuestra petición de aclarar como Fabricante a KOÇAK Farma de Turquía y no a Tecnimede cuyo domicilio principal es Portugal, adjuntamos nuevamente copias de los estudios presentados en la evaluación farmacológica y certificado de análisis del lote 4210701 con FV 11/2009, en los cuales se puede apreciar en folio 7 y 30 del estudio comparativo presentado en su momento, que el fabricante del medicamento denominó como Test (A) con número de lote 4210701 con FV 11/2009 es Koçak Farma, con planta de fabricación ubicada en Turquía.

Así mismo me permito aclarar que la figura que presenta Tecnideme Sociedad Técnico Medicinal S.A. en el estudio, es la de propietario de los derechos de registro y por tal motivo es mencionado en el folio 3 con patrocinador del mismo, y a su vez este es mencionado en la mayoría de la documentación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 35 de 2012, numeral 3.2.4., en el sentido de especificar que el fabricante para el producto de la referencia es Koçak Farma con domicilio en Turquía y el propietario de los derechos de registro es Tecnimede con domicilio en Portugal.

3.11. CONSULTAS

3.11.1. LYXUMIA®

Radicado : 13068481
Fecha : 20/08/2013
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre la aceptación de una presentación en combo (dos lapiceras) para inicio de tratamiento, de adultos con diabetes mellitus tipo 2, con el producto Lyxumia®, la cual incluye una lapicera con 3 mL de Lixisenatida solución inyectable de 50 µg/mL (10 µg/0,2mL) para administrar la dosis inicial y una lapicera, con 3 mL de

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Lixisenatida solución inyectable de 100 µg/mL (20 µg/0,2mL) para administrar la dosis de mantenimiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es conveniente la presentación propuesta para el producto de la referencia, por cuanto se puede prestar a confusiones.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar información sobre el estado actual de seguridad y eficacia del producto de la referencia, en particular en lo relacionado con los efectos cardiovasculares, y justificar la permanencia de éste producto en el mercado colombiano.

3.11.2. KYPROLIS®

Radicado : 13069253
Fecha : 21/08/2013
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado 13040065, con el fin de anexar carta explicatoria para el producto de la referencia, con el fin de aclarar la necesidad clínica de que el producto sea declarado como vital no disponible.

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. 40 de 2013, numeral 3.9.3. , en el sentido de informar que se debe allegar la documentación completa para evaluación farmacológica y consideración de inclusión en normas y en el listado de Medicamentos Vitales No Disponibles.

3.11.3 NITASOXANIDA

Radicado : 13039958
Fecha : 21/05/2013

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- a) para un jarabe a que concentraciones, indicaciones y condición de venta está aprobada la nitazoxanida.
- b) Para polvo para reconstruir a solución oral a que concentraciones indicaciones y condición de venta está aprobada la nitazoxanida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora responde a su solicitud en los siguientes términos:

- a. En qué concentraciones, indicaciones y condición de venta está aprobada la nitazoxanida?

Rta: La nitazoxanida se encuentra incluida en normas farmacológicas en las siguientes presentaciones:

- Cápsula blanda 500 mg
- Polvo o granulado para reconstituir a suspensión oral 2 g/100 mL-100 mg/5 mL
- Suspensión oral 600 mg/ mL
- Tableta 200 mg.
- Tableta 500 mg.
- Tableta dispersable 200 mg.
- Tableta dispersable 250 mg.
- Tableta dispersable 100 mg.

Está indicada en el tratamiento de la diarrea causado por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia* y su condición de venta es con fórmula médica.

- b. Para polvo para reconstituir a solución oral a qué concentraciones, indicaciones y condición de venta está aprobada la nitazoxanida:

Rta: Para Polvo o granulado para reconstituir a suspensión oral se encuentra en las concentraciones de 2 g/100 mL-100 mg/5 mL Suspensión oral 600 mg/ mL, la indicación y condición de venta son las mismas descritas para las demás presentaciones: La nitazoxanida está indicada en el tratamiento de la diarrea causado por

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cryptosporidium parvum y Giardia lamblia y su condición de venta es con fórmula médica.

3.11.4. RADICADO 13039957 / 13039961

Fecha : 21/05/2013

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes temas:

Ungüento:

1	ACIDO BENZOICO	5.00%
2	ACIDO BORICO	5.00%
3	RESORCINOL	3.00%

- Confirmar si ¿esta asociación está aprobada en normas farmacológicas y bajo cual numeral? 13.1.3.0 N30 Antiséptico, Queratolítico. de no ser así, confirmar bajo cual numeral?
- ¿cuál es la condición de venta para esta asociación? Cual acta de comisión revisora soporta esta clasificación.
- ¿Cuál es la indicación para esta asociación? Cual acta de comisión revisora soporta esta clasificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora responde a su solicitud en los siguientes términos:

- Confirmar si esta asociación está aprobada en normas farmacológicas bajo este numeral 13.1.3.0N30 Antiséptico queratolítico, de no ser así, confirmar bajo cuál numeral.

Rta: Revisadas la Normas Farmacológicas se encontró que la asociación ácido benzoico 5%, ácido bórico 5 % y resorcinol 3 % se encuentra incluida en la norma 13.1.3.0.N30 como antimicótico en la forma farmacéutica ungüento tópico, y en la norma 13.1.15.0.N10 como queratolítico en la forma farmacéutica crema .

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

b. ¿Cuál es la condición de venta para ésta asociación?

Rta: La condición de venta para la asociación de la referencia es sin fórmula médica.

c. ¿Cuál es la indicación para ésta asociación?

Rta: La indicación para la asociación es: Antiséptico, Queratolítico.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. BRONQUISOL® TOS SECA NIÑOS

Expediente : 20053608
Radicado : 2012113152 / 2013092928
Fecha : 20/08/2013
Interesado : JGB S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contienen 0.15 g de dextrometorfano bromhidrato.

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Tratamiento sintomático de las formas improductivas de tos, como la tos seca (tos irritativa, tos nerviosa).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. No administrar a niños menores de 12 años. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 32 de 2013, numeral 3.12.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 32 de 2013, numeral 3.12.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Concentración: Cada 100 mL contiene 0.15 g de dextrometorfano bromhidrato.

3.12.2. MEGALOTECT® CP POR 50 mL

Expediente : 20051080
Radicado : 2012085809
Fecha : 2013/07/26
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Sanitarios - RS

Composición: Cada vial contiene Proteína de plasma humano 2500 mg de la cual inmunoglobulina G (IGG) > 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 5000 U

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes receptores de trasplante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA. Embarazo y lactancia la seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.3.7., en el sentido de que la Evaluación Farmacológica corresponde a las presentaciones en frascos viales por 10 mL y 50 mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2012, numeral 3.1.3.7., en el sentido de especificar que la evaluación farmacológica para el producto de la referencia aplica para las presentaciones de 10 mL y 50 mL.

**3.12.3. COMPLEJO B HYOAK
VITABFULL INYECTABLE
VITABFULL HYPAK**

Expediente : 20055847/20057674/20055850
Radicado : 2012137132
Fecha : 2012/11/20
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 mL contiene: Clorhidrato de tiamina (vitamina B1) 100 mg Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6) 100 mg Cianocobalamina (vitamina B12) 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Antineurítico.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre la concentraciones aprobadas son las que figuran en el ítem principios activos; la fórmula cuali-cuantitativa presentada tiene excesos así: Tiamina 20%, Piridoxina 20 % y Cianocobalamina 50%; en el auto se les solicitó:

“Fórmula cuali-cuantitativa: Teniendo en cuenta la vía de administración, justificar el exceso adicionado de cada uno de los principios activos, ya que están por fuera de los límites farmacopéicos permitidos”. El peticionario allegó justificación farmacológica al cuestionamiento, la cual se anexa. En la USP son oficiales las monografías individuales para productos con una sola de éstas vitaminas y las especificaciones para cada una de ellas son: Tiamina 90-110%, Piridoxina y Cianocobalamina 95-115%; como se observa, los excesos que

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adicionaron a cada uno de los tres principios activos son superiores a los permitidos por la USP.

El grupo de Registros Sanitarios solicita conceptuar si los excesos adicionados al producto, son permitidos en la liberación del producto y si presentan riesgo toxicológico, teniendo en cuenta la forma farmacéutica del producto; si es procedente conceptuar sobre la dosificación solicitada por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos no encuentra necesario hacer alguna modificación en el régimen posológico para el producto de la referencia, por cuanto no se evidencia posible toxicidad relacionada con los excesos de vitaminas presentados.

3.12.4. PROGRAF[®] XL CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA DE 1 mg

Radicado : 2013029847
Expediente : 19983583
Fecha : 06/08/2013
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada capsula de liberación prolongada contiene 1mg de Tacrolimus.

Forma farmacéutica: Capsula de liberación prolongada.

Indicaciones: para la profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplante alogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf Mr. puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf Mr. en combinación con el MMF en receptores de NOVO de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf es seguro y efectivo en los receptores de NOVO de trasplante cardíaco. El Prograf Mr. ha sido usado con seguridad en combinación con MMF o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf a Prograf Mr. administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1(mg:mg) para alcanzar las concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones y Advertencias: En sujetos con hipersensibilidad al tacrolimus.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración con respecto a las indicaciones que figuran en el Acta No. 27 del 20 de mayo de 2013, numeral 3.14.23 para el producto Prograf XL caps liberación prolongada 1 mg; en las cuales aparece referido el nombre del producto como "Prograf MR" al igual que en la base de datos y en las indicaciones aprobadas por Acta No. 14 de 2007 numeral 2.1.3.1 pero son contrarias a lo que refiere la Información para prescribir que allega el titular del registro mediante radicado No 2013029847 de 20/03/2013, puesto que el titular expresa dentro de las indicaciones "Prograf XL...", lo cual da lugar a cuestionar la relación entre ambos nombres y asimismo me lleva a solicitarles dicha aclaración y posterior requerimiento a Janssen Cilag S.A. por parte de uds. 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 información par prescribir versión agosto 12 2012 la cual es igual para todas las formas farmacéuticas y concentraciones del producto PROGRAF® Y PROGRAF® XL, 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 aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2013, numeral 3.14.23., en el sentido de mencionar que las indicaciones para el producto de la referencia, son:

Indicaciones: Para la profilaxis del rechazo de órganos en sujetos que reciben trasplantes halogénicos de hígado, riñón y corazón. El Prograf® XL puede usarse con corticosteroides adrenales. Se ha demostrado la eficacia y seguridad de Prograf® XL en combinación con el MMF (micofenolato de mofetilo) en receptores de novo de trasplante renal. El tacrolimus administrado como Prograf® es seguro y efectivo en los receptores de novo de trasplante cardíaco. El Prograf® XL ha sido usado con seguridad en combinación con MMF o azatioprina y/o esteroides en estudios clínicos en receptores de trasplante de hígado, riñón y corazón. Los pacientes pueden convertirse de Prograf® A Prograf® XL administrado sobre una base de dosis diaria total de 1:1 (mg: mg) para alcanzar las

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concentraciones aprobadas de tacrolimus en sangre. Se le solicita al interesado que debe corregir la información para prescribir y allegarla a esta sala para su evaluación y solicita al grupo de registros corregir de oficio el registro sanitario para el producto Prograf XL capsulas de liberación prolongada.”

3.12.5. MINOXIDIL® AL 5%

Expediente : 20059915

Radicado : 2013026818

Fecha : 2013/08/23

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

Composición: Cada 100 g de espuma contiene 5 g de minoxidil

Forma farmacéutica: espuma tópica en aerosol

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la alopecia androgenética. Tratamiento de la alopecia incipiente y de la alopecia androgenética en mujeres.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Mujeres, cuando no están seguras de la causa de la pérdida del cabello. Menores de 18 años, cuando estén usando otros medicamentos sobre el cuero cabelludo o éste se halle enrojecido, infectado o irritado. Evitar el contacto con los ojos. Suspender la aplicación y acudir al médico si se presentan algunos de los siguientes síntomas: taquicardia, debilidad, mareo o dolor en el pecho, aumento de peso repentino e inexplicable, inflamación de manos o pies, irritación del cuero cabelludo, que continúa o empeora.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 15 de mayo de 2013, numeral 3.1.5.5., en el sentido de revisar y definir lo pertinente de los siguientes ítem del concepto: Precauciones y Advertencias: Úsese bajo estricta vigilancia médica frente a la Condición de Venta: Venta sin fórmula facultativa. Así mismo, favor conceptuar si dentro de las contraindicaciones del producto, se debe incluir lactancia.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.5.5., en el sentido de corregir el ítem de precauciones y advertencias, así:

- Retirar la frase: “Úsese bajo estricta vigilancia médica”
- Incluir: Puede incrementar la posibilidad de hipotensión ortostática.

Adicionalmente, la Sala recomienda incluir en las Contraindicaciones: Embarazo y Lactancia.

3.12.6. FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

Expediente : 20051422
 Radicado : 2013042276
 Fecha : 2013/08/22
 Interesado : Grifols Colombia LTDA.

Composición:

Flebogamma 5% DIF 0,5 g/10 mL inmunoglobulina humana normal.
 Flebogamma 5% DIF 2,5 g/50 mL inmunoglobulina humana normal.
 Flebogamma 5% DIF 5 g/100 mL inmunoglobulina humana normal.

Forma farmacéutica: solución para perfusión

Indicaciones:

INDICACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA DE PERFUSIÓN
------------	-------	-------------------------

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0,4 – 0,8 g/kg dosis posteriores: 0,2 – 0,8 k/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 – 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 – 6 g/l
SIDA congénito	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 – 0,4 g/kg	Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 g/l
Inmunomodulación:	El 1er día,	

Trombocitopenia inmune primaria	0,8 – 1 g/kg	pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	De 2 – 5 días
Enfermedad de Kawasaki	0,4 g/kg/d	Durante 5 días
	1,6 – 2 g/kg	En varias dosis durante 2 – 5 días, junto con ácido acetilsalicílico
	o	En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico
	2 g/kg	

Contraindicaciones: No use Flebogamma 5% DIF:

Si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de Flebogamma 5% DIF.

Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IgA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IgA.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.

En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones especiales:

Sorbitol

Cada mL 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 otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos. No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Flebogamma 10% DIF a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Flebogamma 5% DIF no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Efectos adversos: Como todos los medicamentos, Flebogamma 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina. Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.

Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible)

Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis)

Casos de reacciones cutáneas transitorias

Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Reacciones trombo embólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo tres estudios clínicos con Flebagamma 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

Muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10),
Frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000),
Poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100),
Raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000),
Muy raras (afecta a menos de 1 pacientes de cada 10.000),
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Condición de venta: Bajo fórmula médica.

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 conceptualizar sobre la corrección solicitada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, en relación al Acta No. 52. segunda parte de 22 de octubre de 2012 numeral 3.1.1.2. con base en la cual se emitió la resolución No. 2013001090 de enero 14 de 2013, en lo siguiente:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

1-Cuadro de indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria// dosis posteriores: 0,2 – 0,8 k/kg debe ser dosis posteriores 0,2 – 0,8 g/kg.

2- Precauciones y advertencias: Donde dice: “Es altamente recomendable que cada vez que se administre Flebogamma 10% DIF a un paciente (...) debe ser: “(...) Es altamente recomendable que cada vez que se administre Flebogamma 5% DIF a un paciente (...)”

3- 3.1. Efectos adversos: Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios: (...)

-Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000), debe ser Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

-Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100), debe ser Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1000)

3.2. “(...) Se han llevado a cabo tres estudios clínicos con Flebogamma 10% DIF.(...) debe ser : (...) Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma 5% DIF.

CONCEPTO: Revisada la documentación allega, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 52. segunda parte de 22 de octubre de 2012 numeral 3.1.1.2., en el sentido de corregir:

1-Cuadro de indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria// dosis posteriores 0,2 – 0,8 g/kg.

2- Precauciones y advertencias: “Es altamente recomendable que cada vez que se administre Flebogamma 5% DIF a un paciente (...)”

3- 3.1. Efectos adversos: Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios: (...)

-Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

-Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1000)

3.2. “(...) Se han llevado a cabo tres estudios clínicos con Flebogamma 5% DIF(...)”

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.7. FLEBOGAMMA 10% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20051367
Radicado : 2013042275
Fecha : 2013/08/22
Interesado : Grifols Colombia LTDA.

Composición:

Flebogamma 10% DIF 5 g/50 mL inmunoglobulina humana normal.
Flebogamma 10% DIF 10 g/100 mL inmunoglobulina humana normal.
Flebogamma 10% DIF 20 g/200 mL inmunoglobulina humana normal.

Forma farmacéutica: solución para perfusión.

Indicaciones:

INDICACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA DE PERFUSIÓN
------------	-------	-------------------------

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

<p>Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria</p> <p>Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria</p> <p>SIDA congénito</p> <p>Hipogammaglobulinemia (<4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas</p>	<p>dosis inicial: 0,4 – 0,8 g/kg</p> <p>dosis posteriores: 0,2 – 0,8 k/kg</p> <p>0,2 – 0,4 g/kg</p> <p>0,2 – 0,4 g/kg</p> <p>0,2 – 0,4 g/kg</p>	<p>Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 – 6 g/l</p> <p>Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 – 6 g/l</p> <p>Cada 3 – 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 g/l</p>
<p>Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria</p>	<p>0,8 – 1 g/kg</p> <p>o</p> <p>0,4 g/kg/d</p>	<p>El 1er día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3</p>

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	días siguientes
Enfermedad de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg	De 2 – 5 días
	o	Durante 5 días
	2 g/kg	En varias dosis durante 2 – 5 días, junto con ácido acetilsalicílico
		En una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Contraindicaciones: No use Flebogamma 10% DIF:

Si usted es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a cualquier otro componente de Flebogamma 10% DIF.

Si usted tiene deficiencia de inmunoglobulina del tipo IgA en sangre o ha desarrollado anticuerpos a IgA

Si usted tiene intolerancia a la fructosa, enfermedad genética poco frecuente que consiste en que no se produce la enzima encargada de fragmentar la fructosa.

En bebés y niños pequeños, la intolerancia hereditaria a la fructosa puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y Advertencias:
Precauciones especiales:

Sorbitol:

Cada mL 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 otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a restablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Es altamente recomendable que cada vez que se administre Flebogamma 10% DIF a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: Flebogamma 10% DIF no debe mezclarse con otros medicamentos o soluciones intravenosas y debe administrarse utilizando una vía intravenosa separada.

Efectos adversos:

Como todos los medicamentos, Flebogamma 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina. Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.

Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible)

Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis)

Casos de reacciones cutáneas transitorias

Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Reacciones trombo embólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo tres estudios clínicos con Flebagamma 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

Muy frecuente (afecta a más de 1 paciente de cada 10),

Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000),

Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100),

Raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000),

Muy raras (afecta a menos de 1 pacientes de cada 10.000),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

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 conceptualizar sobre la corrección solicitada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia, en relación al Acta No. 52. segunda parte de 22 de octubre de 2012 numeral 3.1.1.1. con base en la cual se emitió la resolución No. 2013001089 de enero 14 de 2013, en lo siguiente:

1-Cuadro de indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria// dosis posteriores: 0,2 – 0,8 g/kg debe ser: dosis posteriores 0,2 – 0,8 g/kg.

2- Efectos adversos: Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios: (...)

-Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000), debe ser Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

-Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100), debe ser Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1000) (...)

CONCEPTO: Revisada la documentación allega, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

concepto emitido en el Acta No. 52. segunda parte de 22 de octubre de 2012 numeral 3.1.1.1., en el sentido de corregir:

1-Cuadro de indicaciones: Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria// dosis posteriores 0,2 – 0,8 g/kg.

2- Efectos adversos: Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios: (...)

-Frecuente afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

-Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1000)

Y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.8. CLIFAR® GOTAS

Expediente : 19915483

Radicado : 2013021328

Fecha : 2013/08/16

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

Composición: Cada 1 mL de suspensión contiene 278 mg de dimetilpolisiloxano al 30% equivalente a 83,4 mg de simeticona y 7,92 mg de metoclopramida clorhidrato monohidrato equivalente a 6,7 mg de metoclopramida base.

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiemético, antiflatulento

Contraindicaciones: Administración concomitante con fenotiazinas. Su uso durante el embarazo queda determinado por la severidad del cuadro clínico y bajo la responsabilidad del médico tratante.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 de 23 de agosto de 2012 numeral 3.4.9., en el sentido de revisar las contraindicaciones y la nueva dosificación allí expresa frente a las

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

precauciones y advertencias establecidas en el Acta No. 49 de 20 de octubre de 2011 numeral 3.4.14., por aparente contradicción.

Básicamente respecto a los productos con IFA metoclopramida, se presenta lo siguiente: en Acta No. 42 de 2012 se expresa (nueva dosificación y contraindicaciones) que para niños y adolescentes con edades entre 1 y 18 años no es recomendado y contraindicado en menores de 1 año. Mientras que en las Precauciones y advertencias del Acta No. 49 de 2011 se informa: “(...)Puede ser necesario el manejo sintomático de este tipo de reacciones (benzodiazepinas en niños(...))” y más adelante “(...)Se debe respetar el intervalo de tiempo entre cada administración de metoclopramida (por lo menos 6 horas en niños menores de 15 años) especificado en la sección de posología; aun en el caso de vómito o rechazo de la dosis, para evitar la sobredosificación (...).

Lo anterior, porque si para estos productos no está recomendado el uso de metoclopramida en menores de 18 años, en las precauciones y advertencias del Acta No. 49 de 2011 se reportan medidas para evitar efectos extrapiramidales en niños y adultos jóvenes y además establece intervalo de administración de 6 horas para menores de 15 años. Lo anterior, también se refleja en el inserto aprobado para los productos del Acta No. 42 de 2012 numeral 3.4.9. (Clifar, aplicaría principalmente para el producto en gotas y suspensión porque hay una posología específica para la forma farmacéutica tabletas para adultos).

Finalmente, favor indicarnos si para los productos con metoclopramida se puede utilizar el siguiente texto en el empaque, tal como lo allegó el usuario, específicamente para el producto Clifar gotas: Posología Niños: Bajo prescripción médica, teniendo en cuenta la contraindicación de uso en menores de 1 año y la no recomendación de uso para niños y adolescente entre 1 y 18 años

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2012, numeral 3.9.4., en el sentido de especificar que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, y Posología para los productos con principio activo Metoclopramida son:

Contraindicaciones:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Uso en niños menores de 1 año de edad debido al riesgo de alteraciones extra piramidales.
- Uso concomitante con medicamentos que puedan causar reacciones extrapiramidales.
- Epilepsia, por aumento del riesgo de la gravedad y / o la frecuencia de las crisis.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica, perforación intestinal o cualquier otra indicación donde la estimulación de la motilidad gastrointestinal pueda resultar peligrosa.
- Sensibilidad conocida o intolerancia a la metoclopramida o a cualquiera de los componentes de medicamento.
- Sospecha o feocromocitoma ya diagnosticado, porque incrementa el riesgo de una crisis hipertensiva.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes tratados con metoclopramida pueden presentarse síntomas extrapiramidales, particularmente en niños y adultos jóvenes y/o cuando se usan altas dosis. Estas reacciones se pueden resolver completamente después de la interrupción del tratamiento. Puede ser necesario el manejo sintomático de este tipo de reacciones (benzodiazepinas en niños y/o sustancia anticolinérgicas antiparkinsonianas en adultos).

El tratamiento no debe exceder 3 meses debido al riesgo de discinesia tardía. Se debe respetar el intervalo de tiempo entre cada administración de metoclopramida (por lo menos 6 horas en niños menores de 15 años) especificado en la sección de posología; aun en el caso de vómito o rechazo de la dosis, para evitar la sobre-dosificación.

No se recomienda metoclopramida en pacientes epilépticos porque las benzamidas pueden disminuir el umbral epiléptico.

En pacientes con deterioro renal o hepático se recomienda reducción de la dosis.

Así como sucede con los neurolépticos, puede presentarse Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) caracterizado por hipertermia, trastornos extrapiramidales, inestabilidad autonómica y elevación de CPK. Por lo tanto se debe tener precaución si se presenta fiebre, uno de los síntomas

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

de SNM, y la metoclopramida debe ser suspendida si se sospecha un SNM.

Se ha reportado metahemoglobinemia relacionada con la deficiencia de reductasa NADH del citocromo B5, en tales casos se debe discontinuar de manera inmediata y permanente el tratamiento con metoclopramida e instaurar medidas apropiadas.

Dosificación:

La metoclopramida no debe ser administrada nunca por periodos mayores a las 12 semanas. El uso de metoclopramida en menores de 1 año de edad está contraindicado. El uso de metoclopramida en niños y adolescentes con edades entre 1 y 18 años no es recomendado. Sin embargo, si es necesario su uso, se debe respetar el intervalo entre dosis (por lo menos 6 horas para niños menores de 15 años).

Adultos: Tomar una tableta 30 minutos antes de las comidas con un vaso de agua, la dosis puede repetirse según necesidad cada 6-8 horas sin superar nunca las 4 tabletas por día.

Adicionalmente, la Sala considera que si se puede usar el texto: “Clifar gotas: Posología Niños: Bajo prescripción médica, teniendo en cuenta la contraindicación de uso en menores de 1 año y la no recomendación de uso para niños y adolescente entre 1 y 18 años” en los empaques del producto de la referencia.

3.12.9. TOBI® SOLUCION PARA NEBULIZACION 300 mg/5 mL

Expediente : 20054910
Radicado : 2013014806
Fecha : 2013/08/15
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada ampolla por 5 mL de solución contiene tobramicina 300 mg.

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Indicado para el cuidado a largo plazo de los pacientes con fibrosis quística infectados con *P. aeruginosa*. Usada conjuntamente con terapias estándar está indicado para mejorar la función pulmonar, reducción de la carga bacteriana y mantener en salud los pacientes con fibrosis quística infectados con *P. aeruginosa*.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a conocida a cualquier aminoglucósido. Algunos aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando son administrados a una mujer embarazada. Algunos aminoglucósidos atraviesan la placenta y la estreptomina ha sido asociada con varios informes de sordera total irreversible, bilateral, congénita de niños expuesta in útero. Presenta un potencial inherente para causar ototoxicidad.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se sirva tener en cuenta que el interesado en la radicación en referencia solicito el concepto de la declaración sucinta y no de la información para prescribir, como aparece en el concepto del Acta No. 27 del 20 de mayo de 2013, numeral 3.13.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2013, numeral 3.13.2., en el sentido de especificar que el concepto hace referencia al inserto e Información para prescribir y lo correcto es inserto y declaración sucinta, documentos que se deben allegar de acuerdo a lo requerido.

3.12.10. BISOLTUSSIN® JARABE

Expediente : 19993712
Radicado : 2013020114
Fecha : 2013/08/14
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos

Composición: Cada 100 mL contiene 0,2 g de bromhidrato de dextrometorfano

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Antitusígeno.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución a pacientes asmáticos y con insuficiencia hepática. Puede producir somnolencia. No administrar a pacientes que reciban inhibidores de la MAO. No administrar a niños menores de dos años de edad.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar sobre la solicitud realizada por el interesado, ya que les falto emitir el concepto sobre la información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.3., en el sentido de recomendar aprobar la Información para Prescribir versión 0271-00 del 21 de agosto de 2008 para el producto de la referencia.

3.12.11. LEVEMIR SOLUC INYECT

Expediente : 19972118
Radicado : 2013050401
Fecha : 2013/05/10
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 14.2 mg de insulina detemir 100 U. 2400 NMOL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

Contraindicaciones: Alteraciones en riñones e hígado, consumo de alcohol, embarazo. No conducir maquinaria pesada

El interesado solicita aclaración a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora con relación al producto Levemir® Soluc inyect con expediente 19972118, ya que mediante radicado No

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2013050401 de 10/05/2013 Novo Nordisk AS, Dinamarca solicita aprobación de los artes del material de empaque y envase; y como consecuencia del estudio técnico de dicha solicitud, se halló que el titular tiene un inserto versión 8-9678-00-006-1 v1-13 de 2012/05/10 allegado por radicado No 2013002647 de 14/01/2013 y aprobado por Acta No.68 de 12/12/2012 numeral 3.3.15, donde las contraindicaciones incluidas en el inserto son “hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes” las cuales son diferentes a las contraindicaciones aprobadas mediante resolución No 2007002304 del 7 de Febrero de 2007 que concedió registro sanitario al producto de referencia. Es por esto, que se hace la consulta y solicitud de la aclaración de las contraindicaciones aprobadas para el Levemir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las que las Contraindicaciones para el producto de la referencia son: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Asimismo, la Sala recomienda al titular del Registro Sanitario la modificación del mismo en cuanto a Contraindicaciones y Advertencias.

3.12.12. ENSURE® LÍQUIDO

Expediente : 54710
Radicado : 2013003467
Fecha : 2013/07/26
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Composición: Cada 100 mL contienen:

Proteína 11,90000 µg, Grasas 11,90000 µg, Ácidos Grasos, poliinsaturados 11,90000 µg, Acido Linoleico 11,90000 µg, Ácido Linolenico 11,90000 µg, Ácidos Grasos Monoinsaturados 11,90000 µg, Ácidos Grasos saturados 11,90000 µg, Colesterol 11,90000 µg, Carbohidratos 11,90000 µg, Vitamina A 11,90000 µg, Vitamina D3 11,90000 µg, Vitamina E 11,90000 µg, Vitamina C 11,90000 µg, Ácido Fólico 11,90000 µg, Tiamina (Vitamina B1) 11,90000 µg, Riboflavina (Vitamina B2) 11,90000 µg, Vitamina B6 11,90000 µg, Vitamina B12 11,90000 µg, Niacina 11,90000 µg, Ácido Pantoténico 11,90000 µg, Biotina 11,90000 µg, Sodio 11,90000 µg, Potasio 11,90000 µg, Cloruro

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

11,90000 µg, Calcio 11,90000 µg, Fosforo 11,90000 µg, Magnesio 11,90000 µg, Hierro 11,90000 µg, Zinc 11,90000 µg, Manganeso 11,90000 µg, Cobre 11,90000 µg, Yoduro 11,90000 µg, Selenio 11,90000 µg, Cromo 11,90000 µg, Molibdeno 11,90000 µg.

Forma farmacéutica: Líquido oleoso (aceite)

Indicaciones: Alimento líquido nutricionalmente completo y balanceado, útil como complemento nutricional o como nutrición completa en pacientes con necesidades incrementadas de nutrientes o en estado de desnutrición, tratamiento pre y post-quirúrgico, cirugía de cabeza o cuello problemas mecánicos para masticación y degustación y pacientes comatosos.

Contraindicaciones: No se conocen

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en Conjunto con la Sala de Alimentos aclarar lo siguiente:

1. En que grupo o clasificación se encuentra el producto Ensure, teniendo en cuenta los conceptos emitidos en Acta No. 12 de 2013, numeral 3.1.8.2 y en sala conjunta medicamentos y alimentos Acta No. 02 y 03 de 2012 numeral 2.1. Se informa que el producto fue llamado a revisión de oficio mediante Resolución No. 2013011594 del 6 de Mayo de 2013, de conformidad con los conceptos enunciados de la Sala conjunta de medicamentos y alimentos.

2. En caso de que se establezca que se trata de un alimento, sírvase indicar la norma aplicable para este producto y que decisión debe tomar la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos con respecto a la modificación solicitada de reformulación del producto Ensure Líquido, de acuerdo con el concepto Acta 12 de 2013 numeral 3.1.8.2.

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. 03 de 2013, numeral 2.1., de la Sesión conjunta entre la SEMPB y SEABA, y da paso a la Dirección de Alimentos y Bebidas alcohólicas para lo de su competencia.

3.12.13. INOFLO®

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 19953255
Radicado : 13064339
Fecha : 05/08/2013
Interesado : Linde Colombia S.A.

Composición: Óxido nítrico 800 ppm

Forma farmacéutica: Gas

Indicaciones: Tratamiento de neonatos de término y próximos a término (mas de 34 semanas de gestación) que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con hipertensión pulmonar comprobada clínicamente o con ecocardiografía, con el fin de disminuir la necesidad de oxigenación por medio de una membrana extracorpórea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. El manejo y dosificación son exclusivos del especialista. No debe usarse para el tratamiento de neonatos de los que se sepan que dependen de una derivación (SHUNT) sanguíneo derecho izquierdo.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.7, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2013, numeral 3.1.9.7., en el sentido de recomendar aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Indicaciones:

- 1. Tratamiento de neonatos a término y próximos a término (mas de 34 semanas de gestación), que presentan falla respiratoria hipóxica asociada con Hipertensión Pulmonar comprobada clínicamente o con ecocardiografía, con el fin de disminuir la necesidad de disminuir la Oxigenación por medio de la membrana extracorpórea.**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2. Alternativo en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca en adultos, recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 17 años para reducir selectivamente la hipertensión arterial pulmonar y mejorar la función del ventrículo derecho y la oxigenación.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la modificación de Dosificación y Grupo Etario, quedando así:

Nueva dosificación:

La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 10 ppm (partes por millón) de gas inhalado. La dosis puede aumentarse hasta 20 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducir ésta dosis lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis.

Adultos: La dosis inicial de óxido nítrico inhalado es de 20 ppm (partes por millón) de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos. Debe administrarse la dosis eficaz mínima para, a continuación, reducirla lentamente hasta 5 ppm siempre que la presión arterial pulmonar y la oxigenación arterial sistémica sigan siendo adecuadas a esta dosis inferior.

Grupo etario:

- Recién nacidos
- Lactantes
- Niños y adolescentes de 0 a 17 años
- Adultos

Por último el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviarlo para su evaluación.

3.12.14. EXELON[®] PARCHES 9 mg
EXELON[®] PARCHES 18 mg
EXELON[®] PARCHES 27 mg
EXELON[®] PARCHES 36 mg

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Expediente : 19985874 / 19985987 / 19985986 / 19985985
Radicado : 13077282
Fecha : 2013/09/12
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada parche de 5 cm² contiene 9 mg de rivastigmina base; tasa de liberación in vivo de 4,6 mg / 24 horas.

Cada parche de 10 cm² contiene 18 mg de rivastigmina base; tasa de liberación in vivo de 9,5 mg / 24 horas.

Cada parche de 15 cm² contiene 27 mg de rivastigmina base; tasa de liberación in vivo de 13,3 mg / 24 horas.

Cada parche de 20 cm² contiene 36 mg de rivastigmina base; tasa de liberación in vivo de 17,4 mg / 24 horas.

Forma farmacéutica: Parches transdérmicos

Indicaciones: Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo Alzheimer. Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (PDD).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, ánimo vigilante.

El interesado solicita aclaración a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora con relación al concepto emitido en Acta No. 36 de 2013, numeral 3.3.9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.3.9., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para los productos de la

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Inclusión del texto Advertencias y Precauciones.**
- **Modificación de Dosificación.**
- **Inserto versión 2012-PSB/GLC-0588-s de 01 febrero de 2013.**
- **Declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0588-s de 01 febrero de 2013.**

**Nuevas Indicaciones: Tratamiento de pacientes con:
Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo Alzheimer
Demencia grave de tipo Alzheimer
Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.**

**Nuevas Advertencias y Precauciones:
Inclusión del texto: “Advertencias y Precauciones”:**

Sobredosis por uso indebido de la medicación y por errores de administración.

El uso indebido de la medicación y los errores de administración producidos con los parches transdérmicos de Exelon® han dado lugar a reacciones adversas graves; en algunos casos el paciente ha tenido que ser hospitalizado, pero raramente han provocado la muerte (véase el apartado Sobredosis). La mayoría de los errores de administración y de uso indebido de la medicación se han producido por no retirar el parche anterior al poner uno nuevo y por aplicar varios parches al mismo tiempo. Es necesario dar instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores acerca de las recomendaciones de administración básicas de los parches transdérmicos de Exelon®.

Inclusión del Texto en Poblaciones Especiales

Es preciso ajustar la dosis y hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes prestando atención a las reacciones adversas (por ejemplo, náuseas o vómitos excesivos) y plantearse una reducción de la dosis si se producen dichas reacciones adversas.

Nueva Dosificación:

**Inclusión de Dosificación en Demencia Grave de Tipo Alzheimer
Dosis inicial y ajuste posológico para alcanzar la dosis eficaz: El**

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

tratamiento se inicia con «Exelon® parche 5» una vez al día. Posteriormente la dosis debe aumentarse administrando «Exelon® parche 10» y, luego, «Exelon® parche 15», que es la dosis eficaz demostrada. Dichos aumentos de la dosis siempre dependerán de la adecuada tolerabilidad del parche anterior y se harán únicamente tras un período terapéutico mínimo de cuatro semanas con el parche precedente.

3.12.15. TOPILEX®

Radicado : 13052182
Expediente : 19995951
Fecha : 28/06/2013
Interesado : Libardo Cardenas Giraldo

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.6.1., en el sentido de indicar específicamente los textos de advertencias que se deben declarar en los empaques del producto, inserto y demás documentos donde deba reportarse dicha información.

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. 55 de 2012, numeral 3.6.1., en el sentido de informar al interesado que el texto a incluir en Precauciones y Advertencias es: “Se ha reportado riesgo de ideación suicida, depresión o cambios en el comportamiento o en el estado de ánimo, se recomienda monitoreo médico constante y evaluación de la relación riesgo/beneficio antes de ser prescrito”

3.12.16. AEROVIAL® CAPSULAS

Radicado : 13052561
Expediente : 19932996
Fecha : 02/07/2013
Interesado : Novamed S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el Acta No. 38 de 2002, numeral

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

2.4.3, siendo lo correcto formoterol fumaratodihidrato equivalente a formoterol fumarato 6 µg. Adicionalmente se solicita aprobación del inserto versión AER 01 DE 2013 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2002, numeral 2.4.3., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto formoterol fumaratodihidrato equivalente a formoterol fumarato 6 µg y no como aparece en el Acta mencionada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión AER 01 DE 2013 para el producto de la referencia.

3.12.17. ARVIGIL® COMPRIMIDOS 200 mg (Armodafinilo)

Radicado : 13069066
Fecha : 21/08/2013
Interesado : Laboratorios Andromaco S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 42 de 2011, numeral 3.1.1.9 teniendo en cuenta que el Grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos, considera que el concepto del Acta en mención no es claro y que el principio activo y su concentración no se encuentran en normas farmacológicas.

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

3.12.18. CALCIBON® D 800 UI TABLETAS RECUBIERTAS

Radicado : 13049521
Fecha : 20/06/2013
Interesado : Farma de Colombia

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el acta 61 del 13 de diciembre de 2011 numeral 3.1.6.2 en el sentido de evaluar la forma como quedo expresada la composición el principio activo Citrato de Calcio, siendo lo correcto cada tableta recubierta contiene: Citrato de Calcio Granulado 1657,890 mg que contiene 1494,59 mg de Citrato de Calcio (equivalente a 315 mg de calcio) y Vitamina D3 seca tipo 100SD/S 8,00 mg equivalente a Vitamina D3 800 UI.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 61 de 2011, numeral 3.1.6.2., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, siendo lo correcto: Cada tableta recubierta contiene: Citrato de Calcio Granulado 1657,890 mg que contiene 1494,59 mg de Citrato de Calcio (equivalente a 315 mg de calcio) y Vitamina D3 seca tipo 100SD/S 8,00 mg equivalente a Vitamina D3 800 UI

**3.12.19. ZOCOR® TABLETAS 20 mg
ZOCOR® TABLETAS 40 mg
ZOCOR® TABLETAS 80 mg**

Radicado : 13054662
Expediente : 19919670/230074/19901441
Fecha : 08/07/2013
Interesado : MSD

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 27 de 2013 numerales 3.13.9, 3.13.12. y 3.13.13. y los conceptos emitidos a la fecha, referentes a cierre de revisión de oficio al que fue llamado el producto Zocor®, en las concentraciones de 20 y 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe precisar en la Información Para Prescribir lo conceptuado en el Acta No. 44 de 2011, numeral 3.6.1, en el sentido de aclarar la dosis de Simvastatina, de la siguiente manera:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Administre simvastatina de 40mg.
- Mantenga a los pacientes con simvastatina 80 mg, solo si han tomado el fármaco a esta dosis por 12 o más meses, sin evidencia de toxicidad muscular.
- No inicie a nuevos pacientes con simvastatina 80 mg

3.12.20. NAABAK® 4.9% GOTAS

Radicado : 13070147
Expediente : 19933067
Fecha : 23/08/2013
Interesado : Laboratories Thea

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar lo conceptos emitidos en el Acta No. 31 y 36 de 2013 en cuanto a que las contraindicaciones del producto son: Hipersensibilidad a los componentes. Útese con precaución durante el embarco.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las Contraindicaciones y Precauciones para el producto de la referencia son: Hipersensibilidad. Útese con precaución durante el embarazo.

3.12.21. INMUNOGLOBULINA HUMANA 5% INYECTABLE

Radicado : 13070172
Fecha : 23/08/2013
Interesado : Químicos Farmacéuticos Abogados S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 55 de 2012, numeral 3.10.1, en el sentido de ratificar:

- Que las indicaciones, contraindicaciones aplican a todos los productos cuyo principio activo es Inmunoglobulina Humana 5% inyectable.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Que en consecuencia es procedente realizar la modificación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias en los términos que expresa el concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las indicaciones y contraindicaciones para los siguientes productos, con principio activo Inmunoglobulina Intravenosa Humana Normal 5 %, así:

PRODUCTO	REGISTRO	EXPEDIENTE
Vigam [®] Liquid	INVIMA 2012M-0013231	20037721
Octegam [®] 5g / 100mL	INVIMA 2008M - 0008426	19982369
Gammaraas 5 %	INVIMA 2006M - 0006177	19963035
Inmunoglobulina intravenosa humana 50mg/mL	INVIMA 2011M - 0012769	20027890
Privigen [®] 10 % (5g / 50 mL)	INVIMA 2010M - 0011166	20014504

Indicaciones:

- **Terapia de reemplazo:**
Inmunodeficiencia Primaria Humoral
Inmunodeficiencia Secundaria
Trasplante alogénico de médula ósea
- **Inmunomodulación**
Púrpura Trombocitopénica Idiopática
Síndrome de Guillan Barré
Enfermedad de Kawasaki

3.12.22. RASILEZ[®]

Expediente : 19993060
Radicado : 13071758 / 13071761
Fecha : 28/08/2013

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno 331.5 mg equivalente a aliskireno base 300 mg y 25 mg hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones : Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez HCT. Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.14, sobre el requerimiento de ajustar las indicaciones en el inserto y en la declaración sucinta se detecta una inconsistencia en relación con las indicaciones actualmente aprobadas en el registro sanitario, ya que la indicación aprobada para el producto de la referencia es “tratamiento de la hipertensión”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos ratifica el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2013, numeral 3.4.14., en cuanto a que considera que el interesado debe ajustar sus indicaciones, así: “Terapia de sustitución en pacientes que ya están recibiendo un tratamiento con dosis idénticas de aliskireno e hidroclortiazidas por separado.”

**3.12.23. JALRA® M 50/500 mg.
JALRA® M 50/850 mg.
JALRA® M 50/1000 mg.**

Expediente : 20011696 / 20005971 / 20005970.
Radicado : 13066236
Fecha : 12/08/2013
Interesado : Merck S.A

Composición:

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg, Metformina Clorhidrato 500 mg.
Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg, Metformina Clorhidrato 850 mg.
Cada tableta contiene Vildagliptina 50 mg; Metformian Clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Jalra®M está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, cuya diabetes no pueda controlarse suficientemente con una monoterapia de clorhidrato de metformina o de vildagliptina, o en pacientes que ya están recibiendo ambos fármacos a la par, pero en comprimidos separados.

Contraindicaciones : Hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o el clorhidrato de metformina, o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con nefropatías o insuficiencia renal (indicada, por ejemplo, por concentraciones séricas de creatinina > 1.5mg/dl en varones y > 1.4 mg/dl en mujeres o por una depuración anormal de la creatinina) que también pueden ser consecuencia de un colapso cardiovascular (choque o shock), un infarto agudo de miocardio o una septicemia insuficiencia cardiaca congestiva.
Cetoacidosis diabética.

Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Jalra®M en los pacientes que vayan a someterse a exámenes radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2013, numeral 3.3.3., en el sentido de corregir la versión del inserto y declaración sucinta, siendo lo correcto:

- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0593-s de 10 de Diciembre de 2012.
- Declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0593-s de 10 de Diciembre de 2012.

Adicional a esto no hubo pronunciamiento respecto a la aprobación de la dosificación incluida en el inserto que estuvo incluido en la solicitud original.

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

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

el concepto emitido en el Acta No. 31 de 2013, numeral 3.3.3., en el sentido de corregir la versión del inserto y la declaración sucinta para el producto de la referencia, siendo lo correcto:

- Inserto versión 2012-PSB/GLC-0593-s de 10 de Diciembre de 2012.
- Declaración sucinta versión 2012-PSB/GLC-0593-s de 10 de Diciembre de 2012.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la dosificación para el producto de la referencia, quedando así:

Posología y administración:

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice JALRA M, no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Jalra M debe basarse en la enfermedad del paciente y el tratamiento con vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibido en ese momento la persona. Jalra M debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el clorhidrato de metformina en monoterapia.

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibido en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg o de 50 mg / 850 mg o de 50 mg / 1000 mg de Jalra M dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados.

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg o de 50 mg / 850 mg o de 50 mg / 1000 mg de Jalra M.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético.

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede inicialmente un comprimido de 50 mg / 500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg / 1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es suficiente.

Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina.

La dosis de JALRA M debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que esté administrando en ese momento.

Pacientes con disfunción renal.

JALRA M no debe utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal, es decir, con concentraciones séricas de creatinina ≥ 1.5 mg/dL (>135 mol/L) en los varones y ≥ 1.4 mg/dL (>110 mol/L) en las mujeres.

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda la administración de JARLA M a pacientes con signos analíticos o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluyen a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2.5 veces mayores que el límite superior de lo normal antes del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal y la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con JALRA M. JALRA M sólo debe administrarse a pacientes de edad avanzada con función renal.

Pacientes pediátricos

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de JALRA M en los pacientes pediátricos.

Por consiguiente, no se recomienda su utilización en los menores de 18 años de edad.

3.12.24. NUEVID®

Expediente : 20052952

Radicado : 2012105587

Fecha : 2013/02/21

Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos Y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta recubierta contiene 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D3.

Forma farmacéutica: tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres en riesgo o deficiencia de Vitamina D.

Contraindicaciones: Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D₃, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D₃.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 60 de 21 de noviembre de 2012 numeral 3.1.6.1., en el sentido de revisar y si es el caso ajustar la norma, debido a que la asignada al producto 8.2.6.0.N20 corresponde a: "Se aceptan las asociaciones con vitamina D:", lo cual no aplica para el producto en estudio, porque este contiene como IFA únicamente Vitamina D.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 60 de 2012, numeral 3.1.6.1., en el sentido de corregir la Norma Farmacológica para el producto de la referencia, siendo lo correcto: 8.2.6.0.N10.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.12.25. INMUNOHBS 1000 UI
INMUNOHBS 540 UI
INMUNOHBS 180 UI**

Expediente : 20043558 / 19976182 / 19990478
Radicado : 13076387
Fecha : 10/09/2013
Interesado : Kedrion S.P.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2013, numeral 3.13.42., en el sentido de especificar que el inserto autorizado versión PL-CO-K10-REV.00-10/2011 se hace extensivo para el producto INMUNOHBS en las concentraciones de 540 UI mL y 180 UI mL.

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. 27 de 2013, numeral 3.13.42., en el sentido de especificar que el inserto autorizado versión PL-CO-K10-REV.00-10/2011 se hace extensivo para el producto INMUNOHBS en las concentraciones de 540 UI mL y 180 UI mL

3.12.26. APIDRA®

Expediente : 19950478
Radicado : 2013045466
Fecha : 2013/09/20
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada vial de 10 mL contiene insulina glulisina equivalente a insulina 1000 UI.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Indicaciones: Diabetes mellitus en la cual se requiere tratamiento con insulina. Pacientes pediátricos (mayores de 6 años) que padecen diabetes mellitus y que requieran tratamiento con insulina.

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

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora corregir el concepto emitido mediante Acta No. 38 del 22 y 23 de julio de 2013, numeral 3.14.1, en el sentido de colocar el mes y año, el cual debe ser (información para prescribir CCDS V8 de marzo de 2013 y no como allí aparece.)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2013, numeral 3.3.6., en el sentido de corregir la versión de la información para prescribir, siendo lo correcto información para prescribir CCDS V8 de marzo de 2013 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.27. OPTIVE® ADVANCED

Radicado : 2012140265

Expediente : 20056102

Fecha : 03/10/2013

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

Composición: Cada mL contiene carboximetilcelulosa sódica 5 mg, glicerina 10 mg, polisorbato 80 5 mg.

Forma farmacéutica: Emulsión Oftálmica.

Indicaciones: Optive® Advanced está indicado para el alivio temporal del ardor, irritación e incomodidad causada por la resequedad del ojo o por la exposición al viento ó al sol.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la Carboximetilcelulosa, la Glicerina, el Polisorbato 80 y/o a cualquiera de los excipientes de este producto.

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 aclarar en el concepto emitido en el Acta No. 40 de 13, 14 y 15 de agosto de 2013 numeral 3.1.4.4. La versión del inserto aprobada, lo anterior debido a lo siguiente: en la respuesta al auto con Radicado No. 2013065576 de 18/06/2013, el interesado informa que mediante radicado No. 13026759 de 05/04/2013 allegó respuesta al Acta No. 09 de 2013, numeral 3.1.4.6, con el fin de continuar con la aprobación del Inserto versión CCDS2.0Jul2012 V 2.0 y mediante el Acta No. 33 de 24 de junio de 2013 numeral 3.13.15. Se recomienda aprobar el Inserto versión CCDS2.0Jul2012 V 2.0., pero en el Acta No. 40 de 13, 14 y 15 de agosto de 2013 numeral 3.1.4.4. Se aprobó la versión 1, la cual no corresponde a la adjunta con la respuesta al auto con radicado No. 2013065576 (que sería la misma versión de inserto allegada y aprobada en el Acta No.33/2013), si se considera pertinente lo correcto es: Inserto versión CCDS2.0Jul2012 V 2.0.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.1.4.4., en el sentido de corregir la versión del Inserto, siendo lo correcto Inserto versión CCDS2.0Jul2012 V 2.0 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.28. APROVASC® 300 mg/10 mg

Expediente : 20043405
Radicado : 13077479
Fecha : 13/09/2013
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.14.32., en el sentido de pronunciarse sobre el inserto CCDS V4 sav002/abr 13 el cual se solicitó mediante alcance 2013068504 del 24/06/2013.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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. 41 de 2013, numeral 3.14.32., en el sentido de especificar que se recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir de acuerdo con el Company Core Data Sheet CCDS V4 sav002/abr 13.

3.12.29. AMARYL M 2 mg/100 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19933840
Radicado : 13076382
Fecha : 13/09/2013
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2013, numeral 3.14.12., en el sentido de pronunciarse sobre el inserto Company Core Data Sheet CCDS V4-LRC 23/04/2013.

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. 38 de 2013, numeral 3.14.12., en el sentido de especificar que se recomienda

aprobar el inserto de acuerdo con el Company Core Data Sheet CCDS V4-LRC 23/04/2013

3.12.30. SINUTAB PLUS NS

Expediente : 19987399
Radicado : 13074578
Fecha : 05/09/2013
Interesado : Mcneil La LLC

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.9.2., en el sentido de corregir el nombre del producto

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

allí mencionado , siendo lo correcto Sinutab Plus NS y no como aparece en el Acta mencionada.

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 3.1.9.2., en el sentido de corregir el nombre del producto siendo lo correcto Sinutab Plus NS y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.31. EQUILUMEN®

Expediente : 20039758

Radicado : 2013015970 / 2011114719

Fecha : 22/05/2013

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

Composición: Cada gramo del polvo de levenin contiene: NLT 1.2 x 10⁸ CFU de *Lactobacillus acidophilus*, (*L. gasser*), NLT 3.0 X 10⁷ CFU de *Bifidobacterium infantis* y NLT 4.5 X 10⁷ CFU de *Enterococcus faecium*. Hidroxietil almidón en solución de NaCl al 7.2%

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones: Coadyuvante en la restauración de la flora intestinal después del tratamiento con antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensible a alguno de los ingredientes activos del producto a la leche o lactosa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 53 de 15 de noviembre de 2011 numeral 3.1.3.1., en el sentido de corregir la composición del producto allí expresado. El interesado informa que si es cierto que en el formulario de solicitud de la evaluación farmacológica, bajo folio 3 se informó que la composición era:

Cada gramo del polvo de Lebenin contiene: NLT 1.2 x 10⁸ CFU de *Lactobacillus acidophilus*, (*L. gasser*), NLT 3.0 X 10⁷ CFU de *Bifidobacterium*

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

infantis y NLT 4.5×10^7 CFU de *Enterococcus faecium*, lo correcto es: Cada gramo del polvo de Lebenin contiene: NLT 1.2×10^8 CFU de Bacterias ácido lácticas antibiótico resistentes equivalentes a: 4.5×10^7 CFU *Lactobacillus acidophilus* (*L. gasseri*), NLT 3.0×10^7 CFU de *Bifidobacterium infantis* y NLT 4.5×10^7 CFU de *Enterococcus faecium*.

El error en el formulario se debe a un error en la traducción y en la digitación, sin embargo la información correcta se encontraba dentro del mismo dossier allegado bajo radicado 2011114719, en el CoPP (Folio 11) y en el documento 3.2.P.1. Description and Composition of the Drug Product (Folio 15).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar la composición para el producto de la referencia, en el sentido de expresar el contenido de cada uno de los microorganismos que hacen parte del producto por cápsula.

3.12.32. ENGERIX® B (DOSIS PEDIATRICA)

Expediente : 40987
Radicado : 12076346/13080906
Fecha : 2013/09/24
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos y Producto Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 62 de 2012, numeral 3.13.60., en el sentido de corregir la versión del inserto aprobado cuya versión correcta es GDS012/IPI08 de 12/Apr/2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado, el concepto emitido en el Acta No. 62 de 2012, numeral 3.13.60., en el sentido de corregir la versión del inserto que se aprueba, quedando así:

- Información para prescribir e Inserto versión GDS012/IPI08 de 12/Apr/2012.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.12.33. FLUZEON POLVO SOLUCIÓN INYECTABLE 90 mg/mL

Expediente : 19946337
Radicado : 13077780
Fecha : 13/09/2013
Interesado : Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.43., en el sentido de indicar que la versión de la Información para prescribir e Inserto aprobada corresponde a junio de 2010 y no como allí menciona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 41 de 2013, numeral 3.13.43., en el sentido de corregir la versión de la Información para prescribir e Inserto, siendo lo correcto Información para prescribir versión Junio 2010 e Inserto versión Junio 2010 y no como aparece en el Acta mencionada.

3.12.34. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.11.16., en el sentido de recomendar llamar a revisión de oficio a los productos Bon Fiest Lua Polvo efervescente INVIMA 2005M-0004285, Expediente 19948796 y Alka Seltzer Extreme INVIMA 2010M-00100693, Expediente 20009866, con el fin de que especifiquen dentro de la indicación que se refiere a bebidas no alcohólicas quedando así:

“... Tratamiento de trastornos dispépticos generados por exceso en bebidas no alcohólicas y comidas”

3.12.35. La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 70 de 2012, numeral 3.12.26., en el sentido corregir los Beneficios-Proclamas aprobadas quedando así:

- Alivio de dolor y la fiebre.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Se disuelve fácilmente, proporcionando un rápido y efectivo alivio del dolor y la fiebre Advil fastgel® es un analgésico que proporciona alivio temporal del dolor de - Cabeza - Espalda - Muscular - Asociado al resfriado común - Articular - Cólico menstrual – Dental.
- Alivia el dolor, la cápsula presenta una rápida disolución y una rápida absorción comparado con tabletas tradicionales.

3.12.36. TRILEPTAL® 600 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19946337
Radicado : 13071763
Fecha : 28/08/2013
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.11., en el sentido de corregir el nombre del producto, así:

De: TRILEPTAL® 150 mg COMPRIMIDOS

A: TRILEPTAL® 600 mg COMPRIMIDOS

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.4.11., en el sentido de corregir el nombre del producto, así:

De: TRILEPTAL® 150 mg COMPRIMIDOS

A: TRILEPTAL® 600 mg COMPRIMIDOS

3.12.37. SINALGEN® TABLETAS

Expediente : 20061322
Radicado : 2013043098
Fecha : 2013/09/16

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de bitartrato de hidrocodona + 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o Acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 36 de 16, 17 y 18 de julio de 2013 numeral 3.1.6.1., en el sentido de revisar y si es el caso corregir el ATC aprobado en el acta mencionada por el siguiente N02BE51 (paracetamol excluyendo psicodélicos). Así mismo, si se considera pertinente dentro de la composición aprobada no se deben incluir ingredientes con marca comercial, por lo tanto quedaría: Composición: Cada tableta contiene 5 mg de Bitartrato de Hidrocodona + 325 mg de Acetaminofén. Adicionalmente, al revisar los documentos del presente radicado no se encontró el inserto versión Rev. 05/2011, a pesar de que el interesado lo reporta en el folio 10 pero no lo informa en el índice del formato de evaluación farmacológica (folios 13 y 14), pues únicamente declara Información para prescribir y fue la que se encontró en el folio 483.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.6.1., en el sentido de corregir la composición del producto de la referencia y código ATC, quedando así:

- **Composición:** Cada tableta contiene 5 mg de Bitartrato de Hidrocodona + Acetaminofén 325 mg
- **Código ATC:** N02BE51

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.12.38. PROZINK®

Expediente : 20052404
Radicado : 13066207
Fecha : 12/08/2013
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.5.5., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia en cuanto a su equivalencia en Zinc, siendo lo correcto:

- Cada 5 mL de solución contienen 54.90 mg de Sulfato de Zinc Monhidrato equivalentes a 20 mg de Zinc
- Cada mL de solución contiene 27.45 mg de Sulfato de Zinc Monhidrato equivalente a 10 mg de Zinc

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 53 de 2012, numeral 3.1.5.5., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia en cuanto a su equivalencia en Zinc, siendo lo correcto:

- Cada 5 mL de solución contienen 54.90 mg de Sulfato de Zinc Monhidrato equivalentes a 20 mg de Zinc
- Cada mL de solución contiene 27.45 mg de Sulfato de Zinc Monhidrato equivalente a 10 mg de Zinc

**3.12.39. AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 100 mg/4 mL
AVASTIN® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN 400 mg/16 mL**

Expediente : 19956001
Radicado : 13077782
Fecha : 2013/09/13
Interesado : Productos Roche S.A.

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.14., en el sentido de corregir el nombre del producto, siendo lo correcto:

Avastin® concentrado para solución para infusión 100mg/4mL
Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara como lo solicita el interesado el concepto emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.14., en el sentido de corregir el nombre del producto, siendo lo correcto:

Avastin® concentrado para solución para infusión 100mg/4mL
Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL

Siendo las 16:00 horas del 10 de octubre de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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





**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: **CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN**
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

Acta No. 45 de 2013

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

F73-PM01-RS V1 31/07/2013

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1