



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 08

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

12 DE MARZO DE 2012

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
 - 3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN
 - 3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión

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





Revisora, en la Sala de Juntas de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

No. 03 de 20 de febrero de 2012
No. 04 de 21 de febrero de 2012
No. 05 de 28 de febrero de 2012
No. 06 de 29 de febrero de 2012
No. 07 de 01 de marzo de 2012

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. PARKINOX 0.25 mg PARKINOX 1 mg

Expediente : 20041992
Radicado : 2011137688
Fecha : 2011/11/23
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene pramipexol diclorhidrato monohidrato 0.25 mg

Cada tableta contiene pramipexol diclorhidrato monohidrato 1 mg

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





Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Parkinox® se usa para:

- Tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa.
- Tratar los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas moderado a severo (RLS).

Contraindicaciones: NO tome Parkinox®:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a pramipexol o a cualquiera de los componentes de las tabletas.

Precauciones y Advertencias:

Tome cuidados especiales con Parkinox®: Informe a su médico si usted presenta (o ha tenido) alguna condición médica o síntoma, especialmente una de las que enumeramos a continuación:

- Enfermedad renal
- Alucinaciones (es decir, ver, oír o sentir cosas que no están realmente presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.
- Disquinesia (por ejemplo, movimientos anormales y fuera de control de los miembros). Si usted tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está tomando levodopa, podrá desarrollar disquinesia durante la titulación hacia arriba de Parkinox®.
- Somnolencia y episodios en los que el paciente se duerme súbitamente
- Cambios comportamentales (por ejemplo, adicción compulsiva a los juegos de azar, compras compulsivas), aumento de la libido (por ejemplo, mayor deseo sexual), necesidad excesiva de comer.
- Sicosis, (por ejemplo comparable con los síntomas de esquizofrenia)
- Deterioro visual. Usted debe hacer exámenes periódicos de los ojos durante el tratamiento con Parkinox®.
- Enfermedad severa del corazón o de los vasos sanguíneos. Usted va a necesitar chequeos periódicos de la presión sanguínea, especialmente al iniciar el tratamiento, para así evitar la hipotensión postural (caída de la presión sanguínea al pararse).
- Aumentación. Usted podrá observar que los síntomas se presentan más temprano de lo normal, son más intensos e involucran otros miembros.

Niños y adolescentes

Parkinox® no está recomendado para el uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Posología y Grupo etario:

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





Tome siempre Parkinox® exactamente como se lo ha dicho su médico. El médico le asesorará sobre la dosis adecuada.

Para dosis que no son realizables / practicables con medicamento, están disponibles otras concentraciones de este medicamento u otras formas y productos farmacéuticos.

Enfermedad de Parkinson:

La dosis diaria debe ser tomada dividida en 3 dosis iguales.

Durante la primera semana, la dosis usual es $\frac{1}{2}$ tableta de Parkinox® 0.25 mg tres veces al día (equivalente a 0.75 mg diarios):

Esta será aumentada a cada 5 - 7 días de acuerdo con las recomendaciones del médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

La dosis usual de mantenimiento es de 1.5 mg por día. Sin embargo, su dosis puede tener que ser incrementada aún más. Si es necesario, su médico puede aumentar la dosis de tabletas hasta por un máximo de 4.5 mg de Parkinox® al día. También es posible una dosis de mantenimiento menor, de $1\frac{1}{2}$ tableta de Parkinox® de 0.25 mg.

Pacientes con enfermedad de riñón

Si usted tiene una enfermedad de riñón moderada o severa, su médico le prescribirá una dosis menor. En este caso, tendrá que tomar las tabletas solamente una o dos veces al día. Si usted tiene una enfermedad de riñón moderada, la dosis inicial usual es de $\frac{1}{2}$ tableta Parkinox® de 0.25 mg dos veces al día. En la enfermedad severa de riñón, la dosis inicial usual es de solamente $\frac{1}{2}$ tableta Parkinox® 0.25 mg al día.

Síndrome de Piernas Inquietas:

La dosis usualmente es tomada una vez al día, por la noche, 2-3 horas antes de la hora de acostarse.

Durante la primera semana, la dosis usual es de $\frac{1}{2}$ tableta Parkinox® de 0.25 mg una vez al día (equivalente a 0.125 mg diariamente):

Esta será aumentada a cada 4 - 7 días según la recomendación del médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

La dosis diaria no debe exceder 3 tabletas Parkinox® de 0.25 mg o una dosis de 0.75 mg (0.75 mg Parkinox® sal equivale a 0.54 mg de Parkinox®base).

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





Si usted suspende el uso de sus tabletas por más de algunos días y quiere reempezar el tratamiento, deberá empezar de nuevo con la dosis más baja. Puede entonces aumentar de nuevo la dosis, tal como lo hizo la primera vez. Asesórese con su médico. Su médico revisará su tratamiento tras 3 meses para decidir si debe o no continuar con el tratamiento.

Pacientes con enfermedad renal: Si usted sufre de enfermedad renal severa, Parkinox® puede no ser un tratamiento adecuado en su caso.

Puede tomar Parkinox® con o sin alimentos. Ingiera las tabletas con agua.

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar y aprobar los estudios de seguridad y eficacia para la aprobación de la información farmacológica y la aprobación del inserto versión Octubre de 2011, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios presentados por el interesado, la información farmacológica y el inserto versión Octubre de 2011, para los productos de la referencia

Composición:

Cada tableta contiene Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0.25 mg

Cada tableta contiene Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1 mg

Forma farmacéutica: Tabletass

Indicaciones: Parkinox® se usa para:

- Tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson primaria. Puede ser usado solo o en combinación con levodopa.
- Tratar los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas moderado a severo (RLS).

Contraindicaciones: NO tome Parkinox®:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a pramipexol o a cualquiera de los componentes de las tabletas.

Precauciones y Advertencias:

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



Tome cuidados especiales con Parkinox®: Informe a su médico si usted presenta (o ha tenido) alguna condición médica o síntoma, especialmente una de las que enumeramos a continuación:

- **Enfermedad renal**
- **Alucinaciones (es decir, ver, oír o sentir cosas que no están realmente presentes). La mayoría de las alucinaciones son visuales.**
- **Disquinesia (por ejemplo, movimientos anormales y fuera de control de los miembros). Si usted tiene enfermedad de Parkinson avanzada y también está tomando levodopa, podrá desarrollar disquinesia durante la titulación hacia arriba de Parkinox®.**
- **Somnolencia y episodios en los que el paciente se duerme súbitamente**
- **Cambios comportamentales (por ejemplo, adicción compulsiva a los juegos de azar, compras compulsivas), aumento de la libido (por ejemplo, mayor deseo sexual), necesidad excesiva de comer.**
- **Sicosis, (por ejemplo comparable con los síntomas de esquizofrenia)**
- **Deterioro visual. Usted debe hacer exámenes periódicos de los ojos durante el tratamiento con Parkinox®.**
- **Enfermedad severa del corazón o de los vasos sanguíneos. Usted va a necesitar chequeos periódicos de la presión sanguínea, especialmente al iniciar el tratamiento, para así evitar la hipotensión postural (caída de la presión sanguínea al pararse).**
- **Aumentación. Usted podrá observar que los síntomas se presentan más temprano de lo normal, son más intensos e involucran otros miembros.**

Niños y adolescentes

Parkinox® no está recomendado para el uso en niños o adolescentes menores de 18 años.

Posología y Grupo etario:

Tome siempre Parkinox® exactamente como se lo ha dicho su médico. El médico le asesorará sobre la dosis adecuada.

Para dosis que no son realizables / practicables con medicamento, están disponibles otras concentraciones de este medicamento u otras formas y productos farmacéuticos.

Enfermedad de Parkinson:

La dosis diaria debe ser tomada dividida en 3 dosis iguales.

Durante la primera semana, la dosis usual es ½ tableta de Parkinox® 0.25 mg tres veces al día (equivalente a 0.75 mg diarios):

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



Esta será aumentada a cada 5 - 7 días de acuerdo con las recomendaciones del médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

La dosis usual de mantenimiento es de 1.5 mg por día. Sin embargo, su dosis puede tener que ser incrementada aún más. Si es necesario, su médico puede aumentar la dosis de tabletas hasta por un máximo de 4.5 mg de Parkinox® al día. También es posible una dosis de mantenimiento menor, de 1½ tableta de Parkinox® de 0.25 mg.

Pacientes con enfermedad de riñón

Si usted tiene una enfermedad de riñón moderada o severa, su médico le prescribirá una dosis menor. En este caso, tendrá que tomar las tabletas solamente una o dos veces al día. Si usted tiene una enfermedad de riñón moderada, la dosis inicial usual es de ½ tableta Parkinox® de 0.25 mg dos veces al día. En la enfermedad severa de riñón, la dosis inicial usual es de solamente ½ tableta Parkinox® 0.25 mg al día.

Síndrome de Piernas Inquietas:

La dosis usualmente es tomada una vez al día, por la noche, 2-3 horas antes de la hora de acostarse.

Durante la primera semana, la dosis usual es de 1/2 tableta Parkinox® de 0.25 mg una vez al día (equivalente a 0.125 mg diariamente):

Esta será aumentada a cada 4 - 7 días según la recomendación del médico hasta que sus síntomas estén controlados (dosis de mantenimiento).

La dosis diaria no debe exceder 3 tabletas Parkinox® de 0.25 mg o una dosis de 0.75 mg (0.75 mg Parkinox® sal equivale a 0.54 mg de Parkinox®base).

Si usted suspende el uso de sus tabletas por más de algunos días y quiere reempezar el tratamiento, deberá empezar de nuevo con la dosis más baja. Puede entonces aumentar de nuevo la dosis, tal como lo hizo la primera vez. Asesórese con su médico. Su médico revisará su tratamiento tras 3 meses para decidir si debe o no continuar con el tratamiento.

Pacientes con enfermedad renal: Si usted sufre de enfermedad renal severa, Parkinox® puede no ser un tratamiento adecuado en su caso.

Puede tomar Parkinox® con o sin alimentos. Ingiera las tabletas con agua.

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





Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 19.13.0.0.N10

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. HEMOR ODIL

Expediente : 19925652
Radicado : 2011108502
Fecha : 2011/09/16
Interesado : Laboratorio Científico Colombiano S.A. "LACICO S.A."

Composición: Cada 100 gramos de ungüento contiene
Lidocaína clorhidrato equivalente a 5,0g de Lidocaína base
Óxido de zinc 18 gramos

Forma farmacéutica: Ungüento proctológico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de hemorroides.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de sus componentes.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el producto de la referencia, el cual no se encuentra incluido en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda incluir el producto de la referencia en la norma farmacológica 8.1.13.0.N10.

3.1.7.2. LOCIÓN DE CARBARILO

Expediente : 20039069
Radicado : 2011108312
Fecha : 2011/11/30
Interesado : Novaola S.A.S

Composición: Cada 100 mL de loción contiene carbarilo 0,50 g.

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





Forma farmacéutica: Loción.

Indicaciones: Loción pediculicida para el tratamiento de combatir los piojos

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas o hepáticas. Administrar en embarazo, lactancia y niños bajo directa instrucción y control médico. En caso de intoxicación o sobredosis solicite ayuda médica. Uso externo únicamente

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión en normas farmacológicas del producto. Incluir indicaciones, condición de venta, contraindicaciones y advertencias

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, de acuerdo con las consideraciones presentadas por el interesado, se incluyen en las normas farmacológicas 13.1.4.0.N10 las concentraciones de 0.65% y 0.5% del producto Loción DE CARBARILO.

Indicaciones: Loción pediculicida para el tratamiento de combatir los piojos

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas o hepáticas. Administrar en embarazo, lactancia y niños bajo directa instrucción y control médico. En caso de intoxicación o sobredosis solicite ayuda médica. Uso externo únicamente

Condición de venta: Venta sin fórmula médica

Adicionalmente esta Sala recomienda aceptar el inserto para el producto de la referencia.

3.1.8. MODIFICACIÓN DE FORMULACIÓN

3.1.9. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. ESCITALOPRAM 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20033942

Radicado : 11108375 / 11112215

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





Fecha : 2011/11/09
Interesado : Libcom de Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene escitalopram 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Antidepresivo. Tratamiento de la depresión mayor. Trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de estrés post-traumático y el síndrome disfórico premenstrual.

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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la posología para el producto de la referencia.

Mediante radicado 11112215 del 2011/11/22 el interesado presenta alcance al trámite de la referencia.

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Posología: Los comprimidos de Escitalopram 10mg son ranurados y susceptible de administrarse en fracciones de 5 mg, por tal razón atentamente solicitamos que se haga la debida evaluación con miras de aprobación de la posología de la fracción que es 5 mg

Adultos

Depresión: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. Su médico puede aumentarla hasta un máximo de 20 mg al día.

Trastorno de angustia: La dosis inicial de escitalopram NORMON es de 5 mg como dosis única al día durante la primera semana antes de aumentar la dosis

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



a 10 mg al día. Su médico puede aumentarla posteriormente hasta un máximo de 20 mg al día.

Trastorno de ansiedad social: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. Su médico puede disminuir su dosis a 5 mg al día o aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de cómo usted responde al medicamento.

Trastorno obsesivo-compulsivo: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. La dosis puede ser aumentada por su médico hasta un máximo de 20 mg al día.

Ancianos (mayores de 65 años): La dosis inicial normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 5 mg tomados como dosis única al día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): Escitalopram NORMON no debería normalmente administrarse a niños y adolescentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe suprimir la indicación de trastorno de angustia por cuanto el mismo no está definido como diagnóstico clínico.

3.1.9.2. ESCITALOPRAM NORMON 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20033945
Radicado : 11112218
Fecha : 2011/11/22
Interesado : Libcom de Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimidos recubiertos con película contiene escitalopram 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo compulsivo.

Contraindicaciones y advertencias: 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

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



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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la posología para el producto de la referencia, con el fin de dar respuesta al auto No. 2011006911.

Nueva Dosificación y Grupo etario:

Posología: Los comprimidos de Escitalopram 20 mg son ranurados y susceptible de administrarse en fracciones de 10 mg, por tal razón atentamente solicitamos que se haga la debida evaluación con miras de aprobación de la posología de la fracción que es 10 mg

Adultos

Depresión: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. Su médico puede aumentarla hasta un máximo de 20 mg al día.

Trastorno de angustia: La dosis inicial de escitalopram NORMON es de 5 mg como dosis única al día durante la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. Su médico puede aumentarla posteriormente hasta un máximo de 20 mg al día.

Trastorno de ansiedad social: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. Su médico puede disminuir su dosis a 5 mg al día o aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de cómo usted responde al medicamento.

Trastorno obsesivo-compulsivo: La dosis normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 10 mg tomados como dosis única al día. La dosis puede ser aumentada por su médico hasta un máximo de 20 mg al día.

Ancianos (mayores de 65 años): La dosis inicial normalmente recomendada de escitalopram NORMON es de 5 mg tomados como dosis única al día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años): Escitalopram NORMON no debería normalmente administrarse a niños y adolescentes



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe suprimir la indicación de trastorno de angustia por cuanto el mismo no está definido como diagnóstico clínico.

3.1.9.3. MUCOSOLVAN® PASTILLAS DE GOMA

Expediente : 19986716
Radicado : 2011084933
Fecha : 2011/06/15
Interesado : Boehringer Ingelheim International GmbH

Composición: Cada tableta contiene 15 mg ambroxol clorhidrato

Forma farmacéutica: Pastilla de goma

Indicaciones: Mucolítico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre de embarazo, úlcera péptica.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta al Auto No. 2011002976 emitido por concepto del Acta No. 16 de 2011, numeral 3.1.9.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 16 de 2011, numeral 3.1.9.3., en el sentido de aclarar que se trata de una pastilla de goma, recomienda aceptar la posología para el producto de la referencia

Posología:

Adultos y niños mayores de 12 años: 2 pastillas 3 veces al día.

Niños de 6 - 12 años: 1 pastilla 2 - 3 veces al día.

Disolver lentamente en la boca.

De igual manera la Sala remite al la Subdirección de Medicamentos y productos Biológicos – Grupo de Publicidad, el claim allegado para su evaluación

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

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



3.2.1. XOMIKLINE® 1 mg XOMIKLINE® 0.125 mg XOMIKLINE® 0.25 mg

Expediente : 20041993
Radicado : 2011137694
Fecha : 2011/11/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene pramipexol diclorhidrato 1.00 mg equivalente a pramipexol 0.7 mg
Cada tableta contiene pramipexol diclorhidrato 0.25 mg equivalente a pramipexol 0.18 mg
Cada tableta contiene pramipexol diclorhidrato 0.125 mg equivalente a pramipexol 0.088 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antiparkinsoniano; útil en el manejo del síndrome de piernas inquietas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. No usar en personas que requieran ánimo vigilante como conductores y operarios de maquinarias potencialmente peligrosas. Embarazo y lactancia. En insuficiencia renal se sugiere reducir la dosis. Puede presentarse hipotensión postural, alucinaciones, particularmente si se administra con levodopa y en la enfermedad avanzada. Debe hacer chequeos oftalmológicos periódicamente.

Posología y Grupo etario:

Dosis y Administración

Vía de administración para uso oral.

Adultos

Enfermedad de Parkinson: Las tabletas deben deglutirse por la vía oral acompañadas con agua, y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dosis iguales 3 veces al día.

Tratamiento inicial: Las dosis deben aumentarse gradualmente a partir de una dosis inicial de 0.264 mg de base (0.375 mg de sal) al día, y luego aumentarse cada 5-7 días. Siempre y cuando los pacientes no experimenten efectos adversos intolerables, se debe ajustar la dosis hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

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



Esquema de dosis ascendentes de pramipexol				
Semana	Dosificación (mg de base)	Dosis total diaria (mg de base)	Dosificación (mg de sal)	Dosis total diaria (mg de sal)
1	3x0.088	0.264	3x0.125	0.375
2	3x0.18	0.54	3x0.25	0.75
3	3x0.35	1.1	3x0.5	1.50

Si se requiere un aumento adicional de la dosis, se debe aumentar la dosis diaria en 0.54 mg de base (0.75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta alcanzar una dosis máxima de 3.3 mg de base (4.5 mg de sal) al día. Sin embargo, cabe señalar que la incidencia de somnolencia aumenta al administrar dosis superiores a 1.5 mg (de sal) al día.

Tratamiento de mantenimiento: La dosis individual de pramipexol debe encontrarse en el rango de 0.264 mg de base (0.375 mg de sal) hasta un máximo de 3.3 mg de base (4.5 mg de sal) al día. Durante el aumento progresivo de la dosis en los estudios pivotaes, se observó una eficacia con una dosis diaria de 1.1 mg de base (1.5 mg de sal). Se deben llevar a cabo ajustes adicionales de la dosis con base en la respuesta clínica y la ocurrencia de efectos indeseables. En los estudios clínicos, aproximadamente 5% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1.1 mg de base (1.5 mg de sal). En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estadio avanzado, las dosis de pramipexol superiores a 1.1 mg de base (1.5 mg de sal) al día pueden ser útiles en pacientes en los que se pretenda reducir la dosis de la terapia con levodopa. Se recomienda reducir la dosis de levodopa durante el aumento progresivo de la dosis de pramipexol y el tratamiento de mantenimiento con el mismo, dependiendo de las reacciones observadas individualmente en los pacientes.

Suspensión del tratamiento: La suspensión abrupta de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se debe reducir progresivamente la dosis de pramipexol a una tasa de 0.54 mg de base (0.75 mg de sal) al día, hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0.54 mg de base (0.75 mg de sal). A partir de entonces, se debe reducir la dosis en 0.264 mg de base (0.375 mg de sal) al día.

Insuficiencia renal: La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Se sugiere el siguiente esquema posológico para el inicio de la terapia:

- Los pacientes con una depuración de creatinina superior a 50 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de dosificación.

- En pacientes con una depuración de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis inicial diaria de pramipexol debe administrarse en dos dosis divididas, iniciando en 0.088 mg de base (0.125 mg de sal) administrados dos veces al día (0.176 mg de base/0.25 mg de sal al día). No se debe exceder una dosis diaria máxima de 1.57 mg de pramipexol como base (2.25 mg de sal).
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria de pramipexol debe administrarse como una dosis única, iniciando en 0.088 mg de base (0.125 mg de sal) al día. No se debe exceder una dosis diaria máxima de 1.1 mg de pramipexol como base (1.5 mg de sal).
- Si la función renal desciende durante la terapia de mantenimiento, se debe reducir la dosis diaria de pramipexol de una manera porcentualmente proporcional a la disminución de la depuración de creatinina, es decir, si la depuración de creatinina desciende un 30%, entonces se debe reducir la dosis diaria de pramipexol un 30%. La dosis diaria puede administrarse en dos dosis divididas, si la depuración de creatinina se encuentra entre 20 y 50 ml/min, y como una dosis diaria única, si la depuración de creatinina es inferior a 20 ml/min.

Insuficiencia hepática: Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente 90% del principio activo absorbido se excreta por la vía renal. Sin embargo, aún no se investiga la influencia potencial de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de pramipexol.

Síndrome de piernas inquietas: Las tabletas deben deglutirse por la vía oral acompañadas con agua, y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada de pramipexol consiste en 0.088 mg de base (0.125 mg de sal) administrados una vez al día 2 a 3 horas antes de acostarse. Para aquellos pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, se puede aumentar la dosis cada 4-7 días hasta un máximo de 0.54 mg de base (0.75 mg de sal) al día (como se muestra en la siguiente tabla).

Esquema posológico de pramipexol		
Etapas de ajuste	Dosis una vez al día por la noche (mg de base)	Dosis una vez al día por la noche (mg de sal)
1	0.088	0.125
2*	0.18	0.25
3*	0.35	0.50
4*	0.54	0.75
* si se requiere		

Como no se han realizado suficientes análisis de la eficacia a largo plazo de pramipexol en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, se debe evaluar la respuesta de los pacientes después de 3 meses de tratamiento, y se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento por más de unos cuantos días, se debe reiniciar ajustando la dosis como se indica previamente.

Suspensión del tratamiento: Como la dosis diaria en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas no excederá 0.54 mg de base (0.75 mg de sal), se puede suspender la administración de pramipexol sin una reducción progresiva. No es posible descartar un rebote (agravamiento de los síntomas después de una suspensión abrupta del tratamiento).

Insuficiencia renal: La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Los pacientes con una depuración de creatinina superior a 20 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria. No se ha estudiado el uso de pramipexol en pacientes sometidos a hemodiálisis, ni en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente 90% del principio activo absorbido se excreta por la vía renal.

Niños: No se recomienda el uso de pramipexol en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de 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 recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.2. NEURIXA 75 mg CÁPSULAS. NEURIXA 150 mg CÁPSULAS

Expediente : 20042069
Radicado : 2011138481

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





Fecha : 2011/11/25
Interesado : Farma de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene:

- Pregabalina 75 mg
- Pregabalina 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento de dolor neuropático central en adultos. Manejo de síndrome de fibromialgia. Para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

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

Precauciones y Advertencias: No consumir alcohol mientras toma Neurixa. Embarazo y lactancia. No realizar actividades que requieran ánimo vigilante mientras esté tomando pregabalina. En caso de insuficiencia renal debe reducir la dosis.

Posología y Grupo etario:

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático: El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia: El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada: El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

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



El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Condición de venta: Venta con prescripción médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de los estudios farmacocinéticos y la bioexención para el producto Neurixa 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y analizados los estudios, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora los encuentra adecuados para sustentar el proceso de absorción del principio activo pregabalina para la concentración de 150 mg. Igualmente encuentra válidos los estudios para sustentar la bioexención para la concentración de 75 mg por lo que recomienda continuar con el proceso de registro sanitario.

3.2.3. BROMOCRIPTINA TABLETAS 2.5 mg

Expediente : 39015
Radicado : 11112263
Fecha : 2011/11/22
Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene bromocriptina mesilato 2.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Hiperprolactinemia, coadyuvante en el tratamiento del parkinsonismo y acromegalia, miastalgia aislada asociada a un síndrome premenstrual o alteraciones nodulares o quísticas benignas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bromocriptina, insuficiencia cardiovascular, lesiones hepáticas o renales, hipertensión.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

3.2.4. GLUCOMET 4 mg COMPRIMIDOS RANURADOS

Expediente : 19927199
Radicado : 11112282
Fecha : 2011/11/22
Interesado : Grupo Farmacéutico Colombiano Ltda. Grufarcol Ltda.

Composición: Glimepirida 4,00 mg tableta

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento alternativo en el manejo de la diabetes mellitus de tipo II (no insulino dependiente).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sulfonilúreas.

Precauciones: No administrar en pacientes con deterioro severo de las funciones renal y/o hepática, ni ha pacientes con diabetes mellitus tipo I. Contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en niños.

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, con el fin de dar respuesta al auto No. 2011006932.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado presentó oportunamente los estudios de biodisponibilidad, recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos allegados para el producto de la referencia con motivo de cambio de fabricante.

3.2.5. METFORMINA TABLETAS 850 mg

Expediente : 19927063
Radicado : 2011136090
Fecha : 2011/11/21

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





Interesado : Laboratorio Profesional Farmacéutico Laproff S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene metformina clorhidrato 850 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo II que no ha respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonamidas. Alternativo en el manejo de diabetes tipo I (insulino dependientes).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática, o cardiovascular. Anorexia, náusea y diarrea. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

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 se recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos del producto de la referencia con motivo de cambio de fabricante, dado que el interesado presentó oportunamente los estudios de biodisponibilidad.

3.2.6. CARBAMAZEPINA 200 mg TABLETAS

Expediente : 44056
Radicado : 2011128057
Fecha : 2011/11/01
Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada tableta contiene carbamazepina 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaca depresiva, neuralgia del trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria, shock anafiláctico.

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



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

3.2.7. CARBAMAZEPINA 400 mg TABLETAS

Expediente : 44057
Radicado : 2011128070
Fecha : 2011/11/01
Interesado : Memphis Products S.A.

Composición: Cada tableta contiene carbamazepina 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maníaco depresiva, neuralgia del trigémino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo; a menos que sea estrictamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitante con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

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





3.3.1. VOTRIENT® 200 mg VOTRIENT® 400 mg

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 11107100
Fecha : 2011/11/04
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 217 mg de clorhidrato de pazopanib, equivalente a 200 mg de pazopanib base.

Cada tableta contiene 433 mg de clorhidrato de pazopanib, equivalente a 400 mg de pazopanib base.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

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.

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

- Ampliación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión GDS06/IPI06 (29-Jun-2011).

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Células Renales (RCC por sus siglas en inglés): Votrient está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

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



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 contraindicaciones:

Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

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 cuando menos cada 4 semanas y por al menos los primeros 4 meses del tratamiento y cuando sea indicado clínicamente. Posteriormente 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 $3 \times \text{ULN}$ 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

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



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.

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.

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). Se reportó insuficiencia cardíaca congestiva en 2 de los 382 sujetos (0.5%) en la población con STS. Se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (15/140) en el brazo de Votrient en comparación con el 3% (1/39) en el brazo de placebo. Trece de los 15 sujetos en el brazo de Votrient tuvieron hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardíaca

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



en los pacientes en riesgo (p.ej., aquéllos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardíaca.

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. La incidencia fue mayor en la población con STS (5%) que en la población con RCC (2%).

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.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta el balance riesgo/ beneficio, dados los riesgos de alteraciones cardiacas tromboembolismo y neumotórax con apenas un leve incremento en la supervivencia libre de progresión, no se justifica la nueva indicación propuesta para el producto de la referencia.

De acuerdo con lo conceptuado esta Sala, igualmente, no recomienda aceptar Información para prescribir del producto de la referencia.

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones para el producto de la referencia.

3.3.2. MOMETASYN SPRAY NASAL

Expediente : 19930439
Radicado : 11113714
Fecha : 2011/11/25
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada 100 g contiene mometasona furoato 0.051g

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de tres (3) años de edad.

Contraindicaciones: Contraindicada en tratamiento crónico, enfermedades micóticas, micobacterias y virales no tratadas.

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 Grupo Etario.

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



Nuevas Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes Niños menores de 2 años, enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

Precauciones y Advertencias: No aplica

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Cada activación o atomización suministra 50 mcg de furoato de mometasona por aplicación.

Rinitis alérgica estacional o perenne.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual recomendada para el tratamiento y profilaxis es de dos aplicaciones, de 50 mcg/activación cada una en cada fosa nasal, una vez al día para un total de 200 mcg/día. Cuando los síntomas han sido controlados, se puede continuar con un tratamiento de mantenimiento. Para ello puede ser efectiva, una dosis de una aplicación en cada fosa nasal (dosis total de 100 mcg/día. Si los síntomas no son controlados con la dosis usual recomendada de 200 mcg/día, se puede aumentar la dosis a cuatro aplicaciones en cada fosa nasal (un total de 400 mcg/día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones.**
- **Modificación de Grupo Etario.**

Nuevas Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional o perenne en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad. Tratamiento de la poliposis nasal en mayores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes Niños menores de 2 años, enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

Nueva Dosificación y Grupo Etario:

Cada activación o atomización suministra 50 mcg de furoato de mometasona por aplicación.

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



Rinitis alérgica estacional o perenne.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis usual recomendada para el tratamiento y profilaxis es de dos aplicaciones, de 50 mcg/activación cada una en cada fosa nasal, una vez al día para un total de 200 mcg/día. Cuando los síntomas han sido controlados, se puede continuar con un tratamiento de mantenimiento. Para ello puede ser efectiva, una dosis de una aplicación en cada fosa nasal (dosis total de 100 mcg/día. Si los síntomas no son controlados con la dosis usual recomendada de 200 mcg/día, se puede aumentar la dosis a cuatro aplicaciones en cada fosa nasal (un total de 400 mcg/día).

3.3.3.	ARIXTRA 2.5 mg / 0.5 mL	ARIXTRA 5 mg / 0.4 mL
	ARIXTRA 7.5 mg / 0.6 mL	ARIXTRA 10 mg / 0.8 mL

Expediente : 19928346 / 20007673 / 19968360 / 19968361
Radicado : 11110372
Fecha : 2011/11/17
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa contiene: Fondaparinux sódico 2.5 mg
Cada jeringa contiene: Fondaparinux sódico 5 mg
Cada jeringa contiene: Fondaparinux sódico 7.5 mg
Cada jeringa contiene: Fondaparinux sódico 10 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores de las extremidades inferiores, como cirugía por fractura de cadera y reemplazo articular de rodilla o cadera. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas. Prevención de eventos tromboembólicos venosos (VTE) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) aguda. Tratamiento de embolia pulmonar aguda (PE). Tratamiento de síndrome coronario agudo.

Contraindicaciones: Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que pueden ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto en anestesia raquídea / epidural o punción lumbar.

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



Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Se desconoce la seguridad del producto en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.
- Información para prescribir versión GDS12/IP10 (24-NOV-2010)

Nuevas Indicaciones:

Arixtra 2.5 mg / 0.5 mL

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes que se someten a cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores, como:

Fractura de cadera, incluida profilaxis extendida;

Procedimiento para reemplazo de rodilla;

Procedimiento para reemplazo de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda.

Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado de angina de pecho inestable, o por infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMNST), para prevenir la muerte, un infarto de miocardio o el desarrollo de isquemia resistente al tratamiento. Se ha demostrado que ARIXTRA reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes que padecen AI/IMNST.

Tratamiento del síndrome coronario agudo acompañado por infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMST), para prevenir la muerte y un reinfarto de miocardio en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento con agentes trombolíticos, o que no vayan a recibir inicialmente alguna otra forma de terapia de revascularización. Se ha demostrado que ARIXTRA reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes que padecen IMST.

Arixtra 5 mg / 0.4 mL, Arixtra 7,5 mg / 0.6 mL y Arixtra 10 mg / 0.8 mL

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda.

Tratamiento de Embolia Pulmonar aguda (EP).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia

www.invima.gov.co



Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a ARIXTRA o cualquiera de sus excipientes. Hemorragia activa de importancia clínica. Endocarditis bacteriana aguda.

Precauciones y Advertencias:

Vía de administración - ARIXTRA no debe administrarse vía intramuscular

ICP y riesgo de desarrollo de trombos en el catéter guía – En pacientes con IMST que se sometan a una ICP primaria para revascularización, no se recomienda el uso de ARIXTRA antes y durante la ICP. En pacientes con AI/IMNST y IMST que se someten a ICP no primaria, no se recomienda el uso de ARIXTRA como único anticoagulante durante la ICP. Por tanto, se deberá utilizar HNF de acuerdo con la práctica estándar.

En un estudio clínico que comparó dos regímenes posológicos de UFH durante la intervención percutánea coronaria (PCI) no primaria, se aleatorizó a los pacientes con AI/IMNST tratados con fondaparinux para recibir ya fuere 'la dosis estándar de UFH' (dosis mediana de 85U/kg), o bien, 'la dosis baja de UFH' (dosis mediana de 50U/kg). La incidencia de sangrado mayor peri-PCI fue de 1.2% con la 'dosis estándar de UFH' y de 1.4% con la 'dosis baja de UFH'

En los estudios clínicos se ha demostrado que existe un riesgo bajo, pero creciente, de que se desarrollen trombos en el catéter guía de los pacientes tratados únicamente con ARIXTRA, como terapia anticoagulante, durante la ICP, en comparación con el grupo de pacientes control. En la ICP no primaria de pacientes con AI/IMNST, las tasas de incidencia fueron 1.0% frente a 0.3% (ARIXTRA frente a enoxaparina), mientras que, en la ICP primaria en pacientes con IMST, las tasas de incidencia fueron 1.2% frente a 0% (ARIXTRA frente a control). En pacientes con AI/IMNST tratados con fondaparinux que fueron aleatorizados para recibir regímenes de UFH a “dosis estándar” o “dosis baja” durante la PCI no primaria, la incidencia de trombosis del catéter fue de 0.1% y 0.5%, respectivamente.

Hemorragia – Como otros anticoagulantes, ARIXTRA debe usarse con precaución en condiciones con un mayor riesgo de hemorragia, (como trastornos de hemorragia congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, hemorragia intracraneal reciente, cirugías cerebral, espinal u oftálmica recientes).

- Prevención y Tratamiento de ETV

No deben utilizarse otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia, excepto antagonistas de la vitamina K que se utilicen al mismo

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



tiempo para el tratamiento de la ETV, de manera concomitante con ARIXTRA. Si es indispensable la administración concomitante, se recomienda una vigilancia estrecha.

- Prevención de ETV después de una cirugía (horario de la primera inyección de ARIXTRA)

El horario de la primera inyección debe cumplirse en forma estricta. La primera dosis no debe administrarse antes de 6 horas después del cierre quirúrgico, y sólo después de establecer la hemostasia. La administración antes de 6 horas se asocia con un mayor riesgo de hemorragia importante. Los grupos de pacientes a partir de 75 años de edad, aquellos con peso corporal menor de 50 kg o daño renal con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min tienen un riesgo especial.

- Tratamiento de AI/IMNST y IMST

ARIXTRA debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento concomitante con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia (como los inhibidores de GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Anestesia espinal/epidural /punción espinal – Se pueden producir hematomas epidurales o espinales que pudieran causar parálisis prolongada o permanente cuando se usan anticoagulantes y anestesia espinal/epidural o punción espinal. El riesgo de estos eventos raros puede ser más alto con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o con el uso concomitante de otros productos medicinales que afecten la hemostasia.

Pacientes ancianos – La población geriátrica corre un mayor riesgo de sangrado. Como la función renal casi siempre disminuye con la edad, los ancianos pueden tener una menor eliminación y mayor exposición de ARIXTRA. ARIXTRA debe usarse con cuidado en pacientes geriátricos.

Peso corporal bajo – Los pacientes con peso corporal menor de 50 kg tienen un riesgo más alto de sangrado. La eliminación de ARIXTRA disminuye conforme desciende el peso corporal. Arixtra debe usarse con precaución en estos pacientes.

Daño renal – El grado de eliminación plasmática de fondaparinux decrece con la gravedad del daño renal, y se acompaña de un mayor riesgo hemorrágico. Los pacientes que padecen insuficiencia renal, especialmente los que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min, se encuentran en mayor riesgo de experimentar tanto episodios hemorrágicos mayores como VTE.

- Prevención de la VTE

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



Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en la prevención de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 20 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar ARIXTRA en la prevención de la VTE en estos pacientes

- Tratamiento de la VTE

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en el tratamiento de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar ARIXTRA en el tratamiento de la VTE en estos pacientes

- Tratamiento de la AI/IMNST y IMST.

Hay muy poca información clínica disponible sobre el uso de ARIXTRA, en el tratamiento de AI/IMNST y IMST en pacientes que exhiben una depuración de creatinina de 20 a 30 ml/min. Por tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento excede el riesgo. No se recomienda el uso de ARIXTRA en pacientes que exhiban una depuración de creatinina inferior a 20 ml/min.

Daño hepático grave - En pacientes con prolongación del tiempo de protrombina, debe considerarse con cuidado el uso de ARIXTRA por el riesgo más elevado de sangrado debido a la posible deficiencia de factores de la coagulación en los pacientes con daño hepático grave.

Trombocitopenia Inducida por heparina - ARIXTRA no se une con el factor plaquetario 4 y no tiene reacciones cruzadas con el suero de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) tipo II. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de TIH. No se han hecho estudios formales de la eficacia y seguridad de ARIXTRA en la TIH -tipo II. En raras ocasiones, se han recibido notificaciones espontáneas de HIT en pacientes tratados con ARIXTRA. Hasta la fecha, aún no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con ARIXTRA y la ocurrencia de TIH.

Alergia al Latéx – El protector de la aguja de la jeringa prellenada es de hule latéx natural seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al latéx.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Hay pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. ARIXTRA no debe prescribirse a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio rebase el riesgo.

Lactancia: Fondaparinux se excreta en la leche de rata, pero no se sabe si se excreta también en la leche humana. No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con ARIXTRA.

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la ampliación de indicaciones, eliminando el texto “Se ha demostrado que ARIXTRA reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes que padecen AI/ IMNST.”, quedando así:

Nuevas Indicaciones:

Arixtra 2.5 mg / 0.5 mL

- **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes que se someten a cirugías ortopédicas mayores de las extremidades inferiores, como:**
Fractura de cadera, incluida profilaxis extendida;
Procedimiento para reemplazo de rodilla;
Procedimiento para reemplazo de cadera.
- **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes que se someten a cirugía abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas.**
- **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas por la restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda.**
- **Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado de angina de pecho inestable, o por infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/ IMNST), para prevenir la muerte, un infarto de miocardio o el desarrollo de isquemia resistente al tratamiento..**
- **Tratamiento del síndrome coronario agudo acompañado por infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMST), para prevenir la muerte y un reinfarto de miocardio en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento con agentes trombolíticos, o que no vayan a recibir inicialmente alguna otra forma de terapia de revascularización..**

Arixtra 5 mg / 0.4 mL, Arixtra 7,5 mg / 0.6 mL y Arixtra 10 mg / 0.8 mL

- **Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda.**
- **Tratamiento de Embolia Pulmonar aguda (EP).**

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a ARIXTRA o cualquiera de sus excipientes. Hemorragia activa de importancia clínica. Endocarditis bacteriana aguda.

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



Precauciones y Advertencias:

Vía de administración - ARIXTRA no debe administrarse vía intramuscular

ICP y riesgo de desarrollo de trombos en el catéter guía – En pacientes con IMST que se sometan a una ICP primaria para revascularización, no se recomienda el uso de ARIXTRA antes y durante la ICP. En pacientes con AI/IMNST y IMST que se someten a ICP no primaria, no se recomienda el uso de ARIXTRA como único anticoagulante durante la ICP. Por tanto, se deberá utilizar HNF de acuerdo con la práctica estándar.

En un estudio clínico que comparó dos regímenes posológicos de UFH durante la intervención percutánea coronaria (PCI) no primaria, se aleatorizó a los pacientes con AI/IMNST tratados con fondaparinux para recibir ya fuere 'la dosis estándar de UFH' (dosis mediana de 85U/kg), o bien, 'la dosis baja de UFH' (dosis mediana de 50U/kg). La incidencia de sangrado mayor peri-PCI fue de 1.2% con la 'dosis estándar de UFH' y de 1.4% con la 'dosis baja de UFH'

En los estudios clínicos se ha demostrado que existe un riesgo bajo, pero creciente, de que se desarrollen trombos en el catéter guía de los pacientes tratados únicamente con ARIXTRA, como terapia anticoagulante, durante la ICP, en comparación con el grupo de pacientes control. En la ICP no primaria de pacientes con AI/IMNST, las tasas de incidencia fueron 1.0% frente a 0.3% (ARIXTRA frente a enoxaparina), mientras que, en la ICP primaria en pacientes con IMST, las tasas de incidencia fueron 1.2% frente a 0% (ARIXTRA frente a control). En pacientes con AI/IMNST tratados con fondaparinux que fueron aleatorizados para recibir regímenes de UFH a “dosis estándar” o “dosis baja” durante la PCI no primaria, la incidencia de trombosis del catéter fue de 0.1% y 0.5%, respectivamente.

Hemorragia – Como otros anticoagulantes, ARIXTRA debe usarse con precaución en condiciones con un mayor riesgo de hemorragia, (como trastornos de hemorragia congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, hemorragia intracraneal reciente, cirugías cerebral, espinal u oftálmica recientes).

- Prevención y Tratamiento de ETV

No deben utilizarse otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia, excepto antagonistas de la vitamina K que se utilicen al mismo tiempo para el tratamiento de la ETV, de manera concomitante con ARIXTRA. Si es indispensable la administración concomitante, se recomienda una vigilancia estrecha.

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

- **Prevención de ETV después de una cirugía (horario de la primera inyección de ARIXTRA)**

El horario de la primera inyección debe cumplirse en forma estricta. La primera dosis no debe administrarse antes de 6 horas después del cierre quirúrgico, y sólo después de establecer la hemostasia. La administración antes de 6 horas se asocia con un mayor riesgo de hemorragia importante. Los grupos de pacientes a partir de 75 años de edad, aquellos con peso corporal menor de 50 kg o daño renal con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min tienen un riesgo especial.

- **Tratamiento de AI/IMNST y IMST**

ARIXTRA debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento concomitante con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia (como los inhibidores de GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Anestesia espinal/epidural /punción espinal – Se pueden producir hematomas epidurales o espinales que pudieran causar parálisis prolongada o permanente cuando se usan anticoagulantes y anestesia espinal/epidural o punción espinal. El riesgo de estos eventos raros puede ser más alto con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o con el uso concomitante de otros productos medicinales que afecten la hemostasia.

Pacientes ancianos – La población geriátrica corre un mayor riesgo de sangrado. Como la función renal casi siempre disminuye con la edad, los ancianos pueden tener una menor eliminación y mayor exposición de ARIXTRA. ARIXTRA debe usarse con cuidado en pacientes geriátricos.

Peso corporal bajo – Los pacientes con peso corporal menor de 50 kg tienen un riesgo más alto de sangrado. La eliminación de ARIXTRA disminuye conforme desciende el peso corporal. ARIXTRA debe usarse con precaución en estos pacientes.

Daño renal – El grado de eliminación plasmática de fondaparinux decrece con la gravedad del daño renal, y se acompaña de un mayor riesgo hemorrágico. Los pacientes que padecen insuficiencia renal, especialmente los que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min, se encuentran en mayor riesgo de experimentar tanto episodios hemorrágicos mayores como VTE.

- **Prevención de la VTE**

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en la prevención de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de

creatinina menor de 20 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar ARIXTRA en la prevención de la VTE en estos pacientes

- **Tratamiento de la VTE**

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en el tratamiento de la VTE en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar ARIXTRA en el tratamiento de la VTE en estos pacientes

- **Tratamiento de la AI/IMNST y IMST.**

Hay muy poca información clínica disponible sobre el uso de ARIXTRA, en el tratamiento de AI/IMNST y IMST en pacientes que exhiben una depuración de creatinina de 20 a 30 ml/min. Por tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento excede el riesgo. No se recomienda el uso de ARIXTRA en pacientes que exhiban una depuración de creatinina inferior a 20 ml/min.

Daño hepático grave - En pacientes con prolongación del tiempo de protrombina, debe considerarse con cuidado el uso de ARIXTRA por el riesgo más elevado de sangrado debido a la posible deficiencia de factores de la coagulación en los pacientes con daño hepático grave.

Trombocitopenia Inducida por heparina - ARIXTRA no se une con el factor plaquetario 4 y no tiene reacciones cruzadas con el suero de pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina (TIH) tipo II. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de TIH. No se han hecho estudios formales de la eficacia y seguridad de ARIXTRA en la TIH -tipo II. En raras ocasiones, se han recibido notificaciones espontáneas de HIT en pacientes tratados con ARIXTRA. Hasta la fecha, aún no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con ARIXTRA y la ocurrencia de TIH.

Alergia al Latéx – El protector de la aguja de la jeringa prellenada es de hule latéx natural seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al latéx.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: Hay pocos datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. ARIXTRA no debe prescribirse a mujeres embarazadas, a menos que el beneficio rebase el riesgo.

Lactancia: Fondaparinux se excreta en la leche de rata, pero no se sabe si se excreta también en la leche humana. No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con ARIXTRA.

Adicionalmente esta Sala considera que el interesado debe ajustar la Información para prescribir de acuerdo con el concepto anterior y reenviarla para su evaluación.

3.3.4. CELSENTRI 150 mg CELSENTRI 300 mg

Expediente : 19989116 / 19989118
Radicado : 11112885
Fecha : 2011/11/23
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene maraviroc 150 mg
Cada tableta recubierta contiene maraviroc 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Indicado en combinación con otros antirretrovirales para pacientes adultos con infección por HIV-1 CCR5- trópico, con evidencia de replicación viral y con antecedente de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Precauciones: Uso solo por especialista, deben genotipificarse los pacientes que lo reciben, usar únicamente asociado a otros antirretrovirales. Pacientes con hipotensión postural.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir versión 11 (26-Ago-2022)

Nuevas Indicaciones: Maraviroc, en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, está indicado en pacientes adultos infectados solo con HIV-1 trópico para CCR5.

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

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



Precauciones y Advertencias:

Seguridad Hepática: Se ha observado un aumento de las reacciones hepáticas adversas con maraviroc durante los estudios de sujetos con tratamiento previo con infección por HIV, aunque no se observó un incremento general en las anomalías de las pruebas de función hepática ACTG Grado 3/4. Existieron menos casos reportados de trastornos hepatobiliares en pacientes sin tratamiento previo con maraviroc que con efavirenz pero la incidencia general de eventos hepáticos adversos y de anomalías en las pruebas de función hepática ACTG Grado 3/4 en pacientes sin tratamiento previo, fue similar entre maraviroc y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Debe considerarse seriamente suspender maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha hipersensibilidad relacionada con el fármaco o si se presenta aumento de transaminasas hepáticas en combinación con erupción u otros síntomas sistémicos de hipersensibilidad potencial (ej. erupción pruriginosa, eosinofilia, o IgE elevada).

Debido a que existen datos muy limitados en pacientes con co-infección con hepatitis B/C, debe tenerse precaución especial al tratar a estos pacientes con maraviroc.

Los pacientes con disfunción hepática pre-existente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada, y deben ser monitoreados de acuerdo a la práctica estándar.

No se han estudiado específicamente la seguridad y eficacia de maraviroc en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Debido a que hay experiencia limitada en pacientes con función hepática reducida, por lo que maraviroc debe utilizarse con precaución en esta población.

Tropismo: Maraviroc debe tomarse como parte de un régimen combinado antirretroviral. Maraviroc debe combinarse de manera óptima con otros antirretrovirales a los que sea sensible el virus del paciente.

Maraviroc solo debe utilizarse cuando sea detectable el HIV-1 trópico para CCR5 (es decir, CXCR4 o virus trópico dual/mixto no detectado), determinado en base a un método de detección sensible adecuadamente validado. El tropismo viral no puede predecirse en base al historial de tratamiento o a la evaluación de muestras almacenadas. En pacientes infectados con HIV-1, ocurren con el tiempo cambios en el tropismo viral. Por lo tanto, es necesario iniciar tratamiento poco después de una prueba de tropismo.

Ajuste de la Dosis: Los médicos deben asegurarse de realizar un ajuste apropiado de la dosis de maraviroc cuando se co-administra con inhibidores o inductores del CYP3A, ya que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados. Por favor también vea la información respectiva del producto de otros productos medicinales antirretrovirales utilizados en combinación.

Información para Pacientes: Debe advertirse a los pacientes que los tratamientos antirretrovirales incluyendo maraviroc, no han mostrado prevenir el riesgo de transmisión de HIV a otros a través del contacto sexual o de la contaminación con sangre. Deben continuar utilizando las precauciones apropiadas. Los pacientes también deben ser informados acerca de que maraviroc no es una cura para la infección por HIV-1.

Seguridad Cardiovascular: Úsese con precaución en pacientes con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares. Durante los estudios de Fase 3 en pacientes con tratamiento previo con virus trópico para CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron maraviroc (comparados con ninguno con placebo) tuvieron eventos de enfermedad cardíaca isquémica [6 pacientes (1.4%) en el grupo de maraviroc una vez al día y 4 pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos antes del uso de maraviroc, por lo que se desconoce la contribución relativa de maraviroc a estos eventos. En el estudio de Fase 2b/3 en pacientes vírgenes a tratamiento, 3 sujetos (0.8%) que recibieron maraviroc presentaron eventos relacionados con enfermedad isquémica cardíaca, y 5 sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos eventos (exposición total 506 y 508 años-paciente para maraviroc y efavirenz, respectivamente).

Cuando se administró maraviroc en estudios con voluntarios sanos con dosis mayores a la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mucha mayor frecuencia que con placebo. Sin embargo, cuando se administró maraviroc con la dosis recomendada en pacientes infectados con HIV en estudios de Fase 3, se observó hipotensión postural con tasas similares en comparación con placebo/comparador. Debe tenerse precaución cuando se administre maraviroc en pacientes con historia de hipotensión postural o con uso concomitante de productos medicinales conocidos por disminuir la presión sanguínea.

Síndrome de Reconstitución Inmune: En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa en el momento de instituir la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de iniciada la HAART.

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



Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias, y neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (antes conocida como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Insuficiencia Renal: Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de maraviroc en sujetos con grados variables de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio, se observaron disminuciones transitorias en la media de CLcr en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, así como en voluntarios sanos que estaban recibiendo 150 mg de maraviroc (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos – una vez cada 12 horas; insuficiencia leve – una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada – una vez cada 48 horas) y 1000/100mg de saquinavir/ritonavir dos veces al día, que se resolvieron continuando con la dosificación. No se observó relación entre las disminuciones en la media de CLcr, y la media de creatinina sérica basal. En general, maraviroc fue bien tolerado en este estudio con más eventos adversos (la mayoría leves) reportados en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que estaban recibiendo maraviroc y saquinavir/ritonavir. Existe mayor riesgo de hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal severa que están siendo tratados con inhibidores de proteasas (PIs) potenciados y maraviroc. Este riesgo se debe a aumentos potenciales en las concentraciones máximas de maraviroc cuando maraviroc se co-administra con PIs potenciados en estos pacientes. El riesgo de hipotensión postural es más alto cuando maraviroc se co-administra con PIs que tienen el efecto inhibitorio más potente sobre CYP3A (saquinavir/ ritonavir darunavir/ ritonavir lopinavir/ ritonavir). Los pacientes con función renal alterada con frecuencia tienen comorbilidades cardiovasculares, y pueden tener mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares desencadenados por hipotensión postural. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia renal severa co-tratados con inhibidores potentes del CYP3A. Los ajustes al intervalo de dosificación están basados en el modelamiento y las simulaciones farmacocinéticas.

La Tabla 3 (Ajustes de la dosis y del intervalo en pacientes con insuficiencia renal) proporciona los lineamientos para los ajustes de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin co-administración de inhibidores potentes del CYP3A.

Embarazo y lactancia: No hay datos clínicos significativos acerca de la exposición durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal. Maraviroc debe utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se secreta ampliamente en la leche de ratas. No se sabe si maraviroc se secreta en la leche humana. Debe instruirse a las madres que no lacten si están recibiendo maraviroc debido al potencial de transmisión de HIV y a los posibles efectos indeseables sobre los lactantes que son alimentados al seno materno.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria: No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar maquinaria. Maraviroc puede causar mareo. Debe instruirse a los pacientes para que si experimentan mareo, eviten cualquier tarea potencialmente riesgosa como manejar u operar maquinaria.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para los productos de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Información para prescribir versión 11 (26-Ago-2022)**

Nuevas Indicaciones: Maraviroc, en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, está indicado en pacientes adultos infectados solo con HIV-1 trópico para CCR5.

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

Precauciones y Advertencias:

Seguridad Hepática: Se ha observado un aumento de las reacciones hepáticas adversas con maraviroc durante los estudios de sujetos con tratamiento previo con infección por HIV, aunque no se observó un incremento general en las anomalías de las pruebas de función hepática ACTG Grado $\frac{3}{4}$. Existieron menos casos reportados de trastornos hepatobiliares en pacientes sin tratamiento previo con maraviroc que con efavirenz pero la incidencia general de eventos hepáticos adversos y de anomalías en las pruebas de función hepática ACTG Grado $\frac{3}{4}$ en pacientes sin tratamiento previo, fue similar entre maraviroc y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Debe considerarse seriamente suspender maraviroc en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha hipersensibilidad relacionada con el fármaco o si se presenta aumento de transaminasas hepáticas en combinación con erupción u otros síntomas

sistémicos de hipersensibilidad potencial (ej. erupción pruriginosa, eosinofilia, o IgE elevada).

Debido a que existen datos muy limitados en pacientes con co-infección con hepatitis B/C, debe tenerse precaución especial al tratar a estos pacientes con maraviroc.

Los pacientes con disfunción hepática pre-existente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada, y deben ser monitoreados de acuerdo a la práctica estándar.

No se han estudiado específicamente la seguridad y eficacia de maraviroc en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Debido a que hay experiencia limitada en pacientes con función hepática reducida, por lo que maraviroc debe utilizarse con precaución en esta población.

Tropismo: Maraviroc debe tomarse como parte de un régimen combinado antirretroviral. Maraviroc debe combinarse de manera óptima con otros antirretrovirales a los que sea sensible el virus del paciente.

Maraviroc solo debe utilizarse cuando sea detectable el HIV-1 trópico para CCR5 (es decir, CXCR4 o virus trópico dual/mixto no detectado), determinado en base a un método de detección sensible adecuadamente validado. El tropismo viral no puede predecirse en base al historial de tratamiento o a la evaluación de muestras almacenadas. En pacientes infectados con HIV-1, ocurren con el tiempo cambios en el tropismo viral. Por lo tanto, es necesario iniciar tratamiento poco después de una prueba de tropismo.

Ajuste de la Dosis: Los médicos deben asegurarse de realizar un ajuste apropiado de la dosis de maraviroc cuando se co-administra con inhibidores o inductores del CYP3A, ya que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados. Por favor también vea la información respectiva del producto de otros productos medicinales antirretrovirales utilizados en combinación.

Información para Pacientes: Debe advertirse a los pacientes que los tratamientos antirretrovirales incluyendo maraviroc, no han mostrado prevenir el riesgo de transmisión de HIV a otros a través del contacto sexual o de la contaminación con sangre. Deben continuar utilizando las precauciones apropiadas. Los pacientes también deben ser informados acerca de que maraviroc no es una cura para la infección por HIV-1.

Seguridad Cardiovascular: Úsese con precaución en pacientes con riesgo incrementado de eventos cardiovasculares. Durante los estudios de Fase 3 en pacientes con tratamiento previo con virus trópico para CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron maraviroc (comparados con ninguno con placebo) tuvieron eventos de enfermedad cardíaca isquémica [6 pacientes (1.4%) en el grupo de maraviroc una vez al día y 4 pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos antes del uso de maraviroc, por lo que se desconoce la contribución relativa de maraviroc a estos eventos. En el estudio de Fase 2b/3 en pacientes vírgenes a tratamiento, 3 sujetos (0.8%) que recibieron maraviroc presentaron eventos relacionados con enfermedad isquémica cardíaca, y 5 sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos eventos (exposición total 506 y 508 años-paciente para maraviroc y efavirenz, respectivamente).

Cuando se administró maraviroc en estudios con voluntarios sanos con dosis mayores a la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mucha mayor frecuencia que con placebo. Sin embargo, cuando se administró maraviroc con la dosis recomendada en pacientes infectados con HIV en estudios de Fase 3, se observó hipotensión postural con tasas similares en comparación con placebo/comparador. Debe tenerse precaución cuando se administre maraviroc en pacientes con historia de hipotensión postural o con uso concomitante de productos medicinales conocidos por disminuir la presión sanguínea.

Síndrome de Reconstitución Inmune: En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa en el momento de instituir la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de iniciada la HAART. Ejemplos relevantes incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocida como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Insuficiencia Renal: Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de maraviroc en sujetos con grados variables de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio, se observaron disminuciones transitorias en la media de CLcr en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, así como en voluntarios sanos que estaban recibiendo 150 mg de maraviroc (Frecuencia de dosificación:

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



voluntarios sanos – una vez cada 12 horas; insuficiencia leve – una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada – una vez cada 48 horas) y 1000/100mg de saquinavir/ritonavir dos veces al día, que se resolvieron continuando con la dosificación. No se observó relación entre las disminuciones en la media de CLcr, y la media de creatinina sérica basal. En general, maraviroc fue bien tolerado en este estudio con más eventos adversos (la mayoría leves) reportados en sujetos con insuficiencia renal leve y moderada que estaban recibiendo maraviroc y saquinavir/ritonavir. Existe mayor riesgo de hipotensión postural en pacientes con insuficiencia renal severa que están siendo tratados con inhibidores de proteasas (PIs) potenciados y maraviroc. Este riesgo se debe a aumentos potenciales en las concentraciones máximas de maraviroc cuando maraviroc se co-administra con PIs potenciados en estos pacientes. El riesgo de hipotensión postural es más alto cuando maraviroc se co-administra con PIs que tienen el efecto inhibitorio más potente sobre CYP3A (saquinavir/ ritonavir darunavir/ ritonavir lopinavir/ ritonavir). Los pacientes con función renal alterada con frecuencia tienen comorbilidades cardiovasculares, y pueden tener mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares desencadenados por hipotensión postural. No se han realizado estudios en sujetos con insuficiencia renal severa co-tratados con inhibidores potentes del CYP3A. Los ajustes al intervalo de dosificación están basados en el modelamiento y las simulaciones farmacocinéticas.

La Tabla 3 (Ajustes de la dosis y del intervalo en pacientes con insuficiencia renal) proporciona los lineamientos para los ajustes de la dosis y/o del intervalo para pacientes con insuficiencia renal con y sin co-administración de inhibidores potentes del CYP3A.

Embarazo y lactancia: No hay datos clínicos significativos acerca de la exposición durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal. Maraviroc debe utilizarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se secreta ampliamente en la leche de ratas. No se sabe si maraviroc se secreta en la leche humana. Debe instruirse a las madres que no lacten si están recibiendo maraviroc debido al potencial de transmisión de HIV y a los posibles efectos indeseables sobre los lactantes que son alimentados al seno materno.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria: No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para manejar

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



y utilizar maquinaria. Maraviroc puede causar mareo. Debe instruirse a los pacientes para que si experimentan mareo, eviten cualquier tarea potencialmente riesgosa como manejar u operar maquinaria.

3.3.5. DAFLON 500

Expediente : 41240
Radicado : 11113591
Fecha : 2011/11/25
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Fracción flavonoide purificada y micronizada cantidad correspondiente a 500 mg
Diosmina (90 %) 450 mg
Flavonoides expresados en hesperidina (10 %)

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica. Proctología.

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de las indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica
- proctología
- Coadyuvante en el manejo del linfedema.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales controlados y con mayor número de pacientes que permitan evaluar la utilidad del producto en la nueva indicación solicitada. En cuanto a la indicación de proctología debe hacer alusión específica a la patología de hemorroides.

4. REUNIÓN INSTITUCIONAL PARA TRATAR TEMAS TÉCNICOS Y NORMATIVOS

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



Siendo las 17:00 horas del 12 de marzo de 2012, se dio 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

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: FRANCISCO GONZÁLEZ BAENA
Subdirector de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

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