



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 24

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

24 DE MAYO DE 2012

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

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 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
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

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



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 250 UI. FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947691
Radicado : 12012688
Fecha : 2012/02/17
Interesado : Bayer Schering Pharma A.G.

Composición: Cada vial contiene 250 UI de factor antihemofílico recombinado formulado con Sucrosa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

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

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

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

Estas indicaciones están de acuerdo con la CCDS 4 vigente desde julio de 2011 aprobada mediante Acta No. 01 de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las indicaciones para el producto de la referencia en las diferentes concentraciones (250 UI, 500, 1000 UI, 2000 UI, y 3000 UI.), así:

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

3.3.2. KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 1000 UI

Expediente : 19947690
Radicado : 12012689
Fecha : 2012/02/17
Interesado : Bayer Schering Pharma AG.

Composición: Cada solución reconstituida contiene 1000UI de factor antihemofílico recombinado formulado con Sucrosa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

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

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de

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



episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand

Estas indicaciones están de acuerdo con la CCDS 4 vigente desde julio de 2011 aprobada mediante Acta No. 01 de 2012.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda unificar las indicaciones para el producto de la referencia en las diferentes concentraciones (250 UI, 500, 1000 UI, 2000 UI, y 3000 UI.), así:

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

3.3.3. KOGENATE® FS FACTOR ANTIHEMOFÍLICO RECOMBINANTE 500 UI FORMULADO CON SUCROSA.

Radicado : 12012686
Fecha : 17/02/2012
Interesado : Bayer Schering Pharma A.G.

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

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia A y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand

Estas indicaciones están de acuerdo con la CCDS 4 vigente desde julio de 2011 aprobada mediante Acta No. 01 de 2012.

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 unificar las indicaciones para el producto de la referencia en las diferentes concentraciones (250 UI, 500, 1000 UI, 2000 UI, y 3000 UI.), así:

Nuevas indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

**3.3.4. GLUCOPHAGE® XR 500 mg
GLUCOPHAGE® XR 750 mg
GLUCOPHAGE® XR 1000 mg**

Expediente : 19941292 / 19983328 / 20004233
Radicado : 12007384
Fecha : 2012/02/01
Interesado : Merck Serono S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene metformina clorhidrato 500 mg.
Cada tableta de liberación controlada contiene metformina clorhidrato 750 mg.
Cada tableta de liberación controlada contiene metformina clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuyo manejo con dieta y ejercicio no produce un control glicémico adecuado. Puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la metformina, cetoacidosis diabética o precoma diabético. Insuficiencia renal (nivel de creatinina sérico > 135 mcmol/L en hombres y > 110 mcmol/L en mujeres). Deshidratación, infecciones severas.

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.

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



- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 2 de Mayo 30/2011.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico.
- El Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL/minuto).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock.
- Cirugía mayor electiva.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento), que puede ocurrir debido a la acumulación de la metformina. Existen casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, principalmente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida, evaluando también otros factores de riesgo asociados tales como diabetes escasamente controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia.

- Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares, con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa.

A la acidosis láctica le sigue la disnea acidótica, la hipotermia y el coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son el reducido pH en sangre, niveles de

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



lactato en plasma superiores a 5 mmol/L, un incrementado intervalo del anión y una incrementada relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe discontinuarse la metformina y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

- **Función renal**

Ya que la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que la depuración de la creatinina y/o los niveles de creatinina en suero sean determinados antes de comenzar el tratamiento y posteriormente, de forma regular.

- Al menos anualmente en pacientes con función renal normal.
- Al menos 2 - 4 veces al año en pacientes con depuración de la creatinina al límite más bajo del normal, en individuos ancianos.

La reducida función renal en individuos ancianos es frecuente y asintomática. Precaución especial debe ejercerse en situaciones donde la función renal puede verse perjudicada, por ejemplo, al comenzar la terapia antihipertensiva o la terapia diurética y al comenzar la terapia con algún agente anti-inflamatorio no esteroide (AINE).

- **Administración de materiales de contraste yodados**

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a falla renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por consiguiente, dependiendo de la función renal, debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede ser restablecida sino 48 horas más tarde y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

- **Cirugía**

Debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de una cirugía mayor electiva. La terapia no debe restablecerse antes de 48 horas posteriores a la cirugía y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

- **Otras precauciones**

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes en sobrepeso deben continuar una dieta restringida en energía.

Deben realizarse regularmente pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.

La metformina sola no produce hipoglucemia, pero debe tenerse precaución si se usa en combinación con insulina o con otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilúreas o meglitinidas).

La cubierta de las tabletas puede estar presente en las heces. Se recomienda advertir a los pacientes que esta situación es normal.

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:

- La modificación de Indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 2 de Mayo 30/2011.

Nuevas Indicaciones:

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico.
- El Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de la creatinina < 60 mL/minuto).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodados.
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia del tejido tal como: falla cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock.
- Cirugía mayor electiva.
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

• **Acidosis láctica**

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



La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento), que puede ocurrir debido a la acumulación de la metformina. Existen casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, principalmente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida, evaluando también otros factores de riesgo asociados tales como diabetes escasamente controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con la hipoxia.

• Diagnóstico

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares, con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa.

A la acidosis láctica le sigue la disnea acidótica, la hipotermia y el coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son el reducido pH en sangre, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/L, un incrementado intervalo del anión y una incrementada relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe discontinuarse la metformina y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

• Función renal

Ya que la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que la depuración de la creatinina y/o los niveles de creatinina en suero sean determinados antes de comenzar el tratamiento y posteriormente, de forma regular.

- Al menos anualmente en pacientes con función renal normal.
- Al menos 2 - 4 veces al año en pacientes con depuración de la creatinina al límite más bajo del normal, en individuos ancianos.

La reducida función renal en individuos ancianos es frecuente y asintomática. Precaución especial debe ejercerse en situaciones donde la función renal puede verse perjudicada, por ejemplo, al comenzar la terapia antihipertensiva o la terapia diurética y al comenzar la terapia con algún agente anti-inflamatorio no esteroide (AINE).

• Administración de materiales de contraste yodados

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a falla renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por consiguiente, dependiendo de la función renal, debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede ser restablecida sino 48 horas más tarde y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

- **Cirugía**

Debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de una cirugía mayor electiva. La terapia no debe restablecerse antes de 48 horas posteriores a la cirugía y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado normal.

- **Otras precauciones**

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes en sobrepeso deben continuar una dieta restringida en energía.

Deben realizarse regularmente pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de la diabetes.

La metformina sola no produce hipoglucemia, pero debe tenerse precaución si se usa en combinación con insulina o con otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilúreas o meglitinidas).

La cubierta de las tabletas puede estar presente en las heces. Se recomienda advertir a los pacientes que esta situación es normal.

3.3.5. LOPRESOR® 50 mg GRAGEAS

Expediente : 19976913
Radicado : 12014902
Fecha : 2012/02/24
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de metoprolol tartrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

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



Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica. Bradicardia sinusual o bloqueo cardíaco parcial, embarazo, lactancia. Insuficiencia cardíaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado. Trastornos graves de la irrigación arterial periférica y shock cardiogénico. Lopresor está contraindicado en caso de infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011.
- Declaración sucinta 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011.

Nuevas Indicaciones:

Todas las formas farmacéuticas

Taquiarritmias, como las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Sospecha o confirmación de infarto agudo de miocardio, para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio.

Solo las formas farmacéuticas orales

Hipertensión arterial: Como monoterapia o asociado con otros antihipertensores, por ejemplo, un diurético, un vasodilatador periférico o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Angina de pecho: para la profilaxis a largo plazo. En caso necesario, debe usarse el trinitrato de glicerol (nitroglicerina) para aliviar las crisis agudas.

Hipertiroidismo (como tratamiento complementario).

Cardiopatías funcionales con palpitaciones.

Prevención de la migraña (jaqueca).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar, con estudios clínicos, el uso del producto de la referencia en hipertiroidismo.

3.3.6. LOPRESOR GRAGEAS DE 100 mg

Expediente : 227364

Radicado : 12014908

Fecha : 2012/02/24

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia

www.invima.gov.co





Composición: Cada tableta contiene 100 mg de metoprolol tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta (gragea)

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al metoprolol y derivados. Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica. Bradicardia sinusual o bloqueo cardíaco parcial, embarazo, lactancia. Insuficiencia cardíaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado. Trastornos graves de la irrigación arterial periférica y shock cardiogénico. Lopresor está contraindicado en caso de infarto de miocardio y /o insuficiencia cardíaca grave.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto Versión 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011.
- Declaración sucinta versión 2011-PSB/GLC-0472-s, fechado 10 de noviembre de 2011

Nuevas Indicaciones: Taquiarritmias, como las arritmias supraventriculares y ventriculares.

Sospecha o confirmación de infarto agudo de miocardio, para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio.

Solo las formas farmacéuticas orales

Hipertensión arterial: Como monoterapia o asociado con otros antihipertensores, por ejemplo, un diurético, un vasodilatador periférico o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Angina de pecho: Para la profilaxis a largo plazo. En caso necesario, debe usarse el trinitrato de glicerol (nitroglicerina) para aliviar las crisis agudas.

Hipertiroidismo (como tratamiento complementario).

Cardiopatías funcionales con palpitaciones.

Prevención de la migraña (jaqueca).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar, con estudios clínicos, el uso del producto de la referencia en hipertiroidismo.

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





3.3.7. OCTAGAM® 1 g/ 20 mL
OCTAGAM® 2.5 g/ 50 mL
OCTAGAM® 5 g/ 100 mL

Expediente : 19982370 / 19982371 / 19982369
Radicado : 12014917
Fecha : 2012/02/24
Interesado : Biospifar S.A

Composición:

Cada 20 mL de solución Inyectable contiene 1 g de Inmunoglobulina humana normal

Cada 50 mL de solución Inyectable contiene 2.5 g de Inmunoglobulina humana normal

Cada 100 mL de solución Inyectable contiene 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de sustitución. Síndromes de inmunodeficiencia primaria, agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia variable común inmunodeficiencias combinadas severas, síndrome de Wiskott Aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas.

Efectos inmunomodulatorio: Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain – Barré, enfermedad de Kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homólogas, especialmente en caso mucho raros de deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) cuando el paciente tiene anticuerpos contra IGA. Octagam® es contraindicado en pacientes que tienen un histórico de reacción alérgica a cualquier preparación de inmunoglobulina humana o a cualquier componente de Octagam®.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de las Indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas Indicaciones:

- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).

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



- Miastenia gravis (MG)
- Esclerosis Múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)
- Anemia hemolítica del recién nacido.
- Trasplante renal.

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

Nuevas Indicaciones:

- **Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).**
- **Esclerosis Múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)**

No se aceptan las indicaciones:

- **Miastenia gravis (MG)**
- **Anemia hemolítica del recién nacido.**
- **Trasplante renal.**

Por cuanto considera que la información suministrada es insuficiente para concluir sobre el balance riesgo/beneficio en estas indicaciones.

3.3.8. TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 12014648
Fecha : 2012/02/24
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene ditosilato de lapatinib equivalente a 250 mg de lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: En combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2 +/neu (ErbB2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab. Lapatinib, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales, cuyos tumores sobreexpresen el receptor ErbB2 (HER2/neu).

Contraindicaciones:

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



"Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia".

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación Contraindicaciones.
- Información para prescribir versión GDS13/IP15 (13-01-12).

Nuevas Indicaciones: Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2/neu (ErbB2) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando HER2/neu (ErbB2), y para quienes está indicada la terapia endocrina.

Tykerb, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobre expresen el HER2/neu (ErbB2).

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, cuyos tumores sobreexpresan HER2/neu (ErbB2) y quienes hayan recibido previamente tratamiento (s) con trastuzumab.

Nuevas Contraindicaciones: Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y Advertencias:

Toxicidad Cardíaca

Enfermedad Intersticial Pulmonar y Neumonitis

Hepatotoxicidad

Diarrea

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la isoenzima CYP3A4.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la ampliación de indicaciones por cuanto la información presentada es insuficiente para determinar con precisión las

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



ventajas de la asociación en sobrevida global y sobrevida libre de progresión frente a los esquemas ya establecidos.

Y aclara que las únicas indicaciones aceptadas para el producto de la referencia son:

En combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2 +/neu (ErbB2+) y que han recibido tratamiento previo incluyendo trastuzumab. Lapatinib, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales, cuyos tumores sobreexpresen el receptor ErbB2 (HER2/neu).

Adicionalmente esta Sala no recomienda aceptar la modificación de contraindicaciones por cuanto suprime algunas de importancia previamente establecidas como Embarazo y lactancia

3.3.9. TAXOL® (PACLITAXEL) SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 53394
Radicado : 2012021169
Fecha : 2012/02/24
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 5 mL contiene 30 mg de paclitaxel.
Cada frasco ampolla/vial de 16.7 mL contiene 100 mg de paclitaxel.
Cada frasco ampolla/vial de 50 mL contiene 300 mg de paclitaxel.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: Cáncer metastático del ovario resistente a las sales de platino, alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no-pequeñas (NSCLC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxetilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 células/mm³, en pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones y Advertencias.
- Inserto versión de abril de 2011
- Información para prescribir Versión de abril de 2011

Nuevas Indicaciones: Taxol® está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma avanzado del ovario. Como terapia de primera línea, Taxol® está indicado en combinación con cisplatino. Alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Nuevas Contraindicaciones: Taxol® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a Taxol® u otros fármacos formulados en Cremophor EL (aceite de ricino polioxetilado). No deberá usarse Taxol® en pacientes que tienen tumores sólidos con conteos iniciales de neutrófilos de <1500 células/mm³.

Precauciones y Advertencias: Anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión requiriendo tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada han ocurrido en 2–4% de pacientes recibiendo Taxol® en estudios clínicos. Reacciones fatales han ocurrido en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deberían ser pretratados con corticoesteroides, difenhidramina, y antagonistas H₂. Los pacientes quienes experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a Taxol® no deberían ser re-tratados con el fármaco. Debe establecerse monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con Taxol®. Si las pacientes desarrollan anormalidades significativas de la conducción durante la infusión con Taxol®, deberá ser administrada una terapia apropiada y deberá llevarse a cabo un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con Taxol®. No existen estudios adecuados y bien documentados en mujeres embarazadas. Si Taxol® es usado durante el embarazo, o si la paciente resulta embarazada mientras recibe este fármaco, deberá ser evaluado el peligro potencial para el feto. Se les deberá aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten embarazarse. Se recomienda que la lactancia sea discontinuada cuando se esté recibiendo la terapia con Taxol®, porque muchos fármacos son excretados a través de la leche humana y por la posibilidad de reacciones adversas serias en los lactantes.

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:

- La modificación de indicaciones.
- La modificación de contraindicaciones y Advertencias.
- El inserto versión de abril de 2011
- La Información para prescribir Versión de abril de 2011

Nuevas Indicaciones: Taxol® está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de carcinoma avanzado del ovario. Como terapia de primera línea, Taxol® está indicado en combinación con cisplatino. Alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Nuevas Contraindicaciones: Taxol® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a Taxol® u otros fármacos formulados en Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado). No deberá usarse Taxol® en pacientes que tienen tumores sólidos con conteos iniciales de neutrófilos de <1500 células/mm³.

Precauciones y Advertencias: Anafilaxis y reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por disnea e hipotensión requiriendo tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada han ocurrido en 2–4% de pacientes recibiendo Taxol® en estudios clínicos. Reacciones fatales han ocurrido en pacientes a pesar de la premedicación. Todos los pacientes deberían ser pretratados con corticoesteroides, difenhidramina, y antagonistas H₂. Los pacientes quienes experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a Taxol® no deberían ser re-tratados con el fármaco. Debe establecerse monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con Taxol®. Si las pacientes desarrollan anormalidades significativas de la conducción durante la infusión con Taxol®, deberá ser administrada una terapia apropiada y deberá llevarse a cabo un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsecuente con Taxol®. No existen estudios adecuados y bien documentados en mujeres embarazadas. Si Taxol® es usado durante el embarazo, o si la paciente resulta embarazada mientras recibe este fármaco, deberá ser evaluado el peligro potencial para el feto. Se les deberá aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten embarazarse. Se recomienda que la lactancia sea descontinuada cuando se esté recibiendo la terapia con Taxol®, porque muchos fármacos son excretados a través de la leche humana y por la posibilidad de reacciones adversas serias en los lactantes.

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





**3.3.10. ZINTREPID TABLETAS 10 mg / 10 mg
ZINTREPID TABLETAS 10 mg / 20 mg
ZINTREPID TABLETAS 10 mg / 40 mg
ZINTREPID TABLETAS 10 mg / 80 mg**

Expediente : 19951293 / 19951295 / 19951290 / 19985321
Radicado : 12014817
Fecha : 2012/02/24
Interesado : Schering Plough S.A

Composición:

Cada tableta contiene ezetimiba/simvastatina 10/10 mg
Cada tableta contiene ezetimiba/simvastatina 10/20 mg
Cada tableta contiene ezetimiba/simvastatina 10/40 mg
Cada tableta contiene ezetimiba/simvastatina 10/80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid."

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 44 de 2011 numeral 3.6.1. Para los productos de la referencia y solicita la aprobación de:

- Apelación del concepto emitido en el Acta No. 48 de 2011 numeral 3.3.4.
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto 01-2012.
- Información para prescribir 01-2012

Nuevas indicaciones:

Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponible en zintrepid en

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



hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigótica y prevención de eventos cardiovasculares mayores en enfermedad renal crónica.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia
- Cuando se administre ZINTREPID con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.
- La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, Inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.

Precauciones y advertencias:

Cuando se administre Zintrepid con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción de fenofibrato.

Miopatía/Rabdomiólisis

Como otros inhibidores HMG-CoA reductasa, simvastatina causa ocasionalmente miopatía, manifestada por dolor, hiperestesia o debilidad muscular y aumento de la creatina quinasa a más de diez veces el límite normal superior (ULN, por sus siglas en inglés). En algunos casos la miopatía toma la forma de rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, y en raros casos ha fallecido el paciente. Una gran actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma aumenta el riesgo de miopatía. Los factores de predisposición para miopatía incluyen edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo no controlado, y falla renal.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En una base de datos de estudios clínicos en la cual 41.413 pacientes fueron tratados con simvastatina, 24.747 (aproximadamente el 60%) de los cuales fueron inscritos en estudios con una promedio de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.03%, 0.08% y 0.61% a dosis de 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente monitoreados y algunos productos medicinales de interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual los pacientes con una historia de infarto del miocardio fueron tratados con simvastatina 80mg/día (media de seguimiento de 6.7 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 1.0% comparado con 0.02% para pacientes con dosis de 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de

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



estos casos de miopatía ocurrieron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año posterior al tratamiento fue aproximadamente del 0.1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 10/80 mg de Zintrepid sólo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman una dosis de Zintrepid de 10/80 mg para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de ezetimiba/simvastatina o un régimen alternativo de estatina/ezetimiba con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de Zintrepid está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con Zintrepid debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con Zintrepid o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que son titulados en la dosis de 10/ 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue de 0.2% para Zintrepid y del 0.1% para el placebo.

Interacciones Farmacológicas

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



- Debido a que Zintrepid contiene simvastatina, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de ZINTREPID con:

Medicamentos Contraindicados

- Inhibidores potentes de la CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio potente en el CYP3A4 a dosis terapéuticas (p. ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona) está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, o telitromicina es inevitable, la terapia con Zintrepid debe ser suspendida durante el curso del tratamiento.
- Gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol: El uso concomitante de estos medicamentos con Zintrepid está contraindicado.

Otros medicamentos:

- Amiodarona: En un estudio clínico se reportó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron 80 mg diarios de simvastatina y amiodarona. La dosis de Zintrepid no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que estén recibiendo medicación concomitante con amiodarona.
- Bloqueadores de los canales de calcio
 - Verapamilo o Diltiazem: Los pacientes en tratamiento con diltiazem tratados concomitantemente con simvastatina en dosis de 80 mg tienen un riesgo incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid no debe exceder 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
 - Amlodipino: En un estudio clínico, los pacientes que están en tratamiento con amlodipino concomitantemente con simvastatina 80 mg tienen un riesgo ligeramente incrementado de miopatía. La dosis de Zintrepid no debe exceder 10/40 mg al día en pacientes que reciben de forma concomitante medicación con amlodipino.
- Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que están tomando otros medicamentos etiquetados como que tienen un efecto inhibitorio del CYP3A4 moderado concomitantemente con Zintrepid, particularmente las dosis más altas de Zintrepid, pueden tener un riesgo incrementado de miopatía.
- Fenofibrato: En un estudio en el cual fue coadministrado ZINTREPID 10/20 mg al día y fenofibrato 160 mg al día en 184 pacientes por más de 12 semanas, no hubo reportes de miopatía. Las dosis por encima de 10/20 mg de Zintrepid y fenofibrato no han sido estudiadas. Se debe tener precaución cuando se prescribe Zintrepid y fenofibrato, ya que el fenofibrato puede ocasionar miopatía cuando se administra solo. En otro

estudio de 12 semanas, en el cual 411 pacientes recibieron simvastatina 20 mg/día y fenofibrato 160 mg/día, la coadministración también fue bien tolerada. Si se sospecha colelitiasis en un paciente que recibe Zintrepid y fenofibrato, los estudios de la vesícula biliar están indicados y puede considerarse una terapia alternativa de reducción de lípidos.

- Otros Fibratos: La seguridad y efectividad de Zintrepid administrado con fibratos, excepto fenofibrato no han sido estudiadas. Por tanto, el uso concomitante de Zintrepid y fibratos, excepto fenofibrato, debería evitarse. El uso concomitante de gemfibrozilo está contraindicado
- Ácido fusídico: Los pacientes que toman ácido fusídico concomitantemente con Zintrepid pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Los pacientes tratados con ácido fusídico y Zintrepid deben ser monitoreados muy de cerca. La suspensión temporal del tratamiento con Zintrepid puede ser considerada.
- Niacina (≥ 1 g/día): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. En un estudio de desenlaces cardiovasculares, doble ciego, aleatorizado, en curso realizado en China, el Reino Unido y Escandinavia, un análisis preliminar del comité de monitoreo de seguridad independiente reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4.700 pacientes del Reino Unido/escandinavos tratados con 40 mg de simvastatina o con 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina coadministrado con 2g/40mg de niacina/loropirant de liberación prolongada (ER) es similar a la incidencia total reportada en la base de datos de estudios clínicos con simvastatina 40 mg (0,08%). Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo grupo de tratamiento, la incidencia es mayor a la esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre los 8,600 pacientes chinos, británicos o escandinavos en el grupo control (placebo más 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina). No hubo contribución aparente de la ezetimiba al incremento de incidencia de miopatía. Debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en no chinos, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con Zintrepid (particularmente dosis de 10/40 mg o superiores) coadministrada con dosis modificantes de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, el uso de la dosis de Zintrepid de 10/80 mg con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina no se recomienda en pacientes chinos. Se desconoce si existe un mayor riesgo de miopatía con la administración conjunta en otros pacientes asiáticos.

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



- Anticoagulantes: Si Zintrepid se añade a la terapia con warfarina, otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, el Radio Noramalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado de forma apropiada.

Enzimas hepáticas

En estudios controlados en pacientes a los que se les coadministraron ezetimiba y simvastatina se han observado aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o más del límite superior de sus valores normales).

En un estudio clínico de 9000 pacientes con enfermedad renal crónica, fueron elegidos al azar, para la administración de Zintrepid 10/20 mg/día (n=4650) o placebo (n=4620) (seguimiento promedio de 4.9 años), la incidencia de aumentos sucesivos de las transaminasas (al triple o mas del limite superior de sus valores normales) fue de 0.7% para Zintrepid y del 0.6% para el placebo.

Se recomienda hacer pruebas del funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento con Zintrepid, y después cuando esté clínicamente indicado. En los pacientes en los que se aumente la dosificación hasta 10/80 mg diarios se deben repetir las pruebas del funcionamiento hepático antes del aumento, a los tres meses de éste, y después periódicamente (por ejemplo, cada seis meses) durante un año. Se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten aumentos de las concentraciones de las transaminasas séricas; en ellos, las mediciones se deben repetir tempranamente y con mayor frecuencia. Si las concentraciones de las transaminasas siguen aumentando, particularmente si llegan al triple del límite normal superior y son persistentes, se debe suspender la administración del medicamento. Note que ALT puede ser producida por el músculo, sin embargo el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes postmercadeo de falla hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Si ocurre daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zintrepid, interrumpa de inmediato la terapia. Si no se encuentra una etiología alternativa no reinicie Zintrepid.

Zintrepid se debe usar con precaución en los pacientes que toman cantidades considerables de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos persistentes de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de Zintrepid.

Insuficiencia hepática

Debido a que se desconocen los efectos de la exposición aumentada a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, no se recomienda tratar con Zintrepid a esos pacientes.

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 considera que el interesado debe especificar claramente, en el inserto y en la información para prescribir, que la dosis máxima de simvastatina sola o combinada es de 40 mg., en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg de simvastatina pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía

Adicionalmente recomienda no aceptar las indicaciones:

“Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con Enfermedad Renal Crónica”, por cuanto no hay evidencia de que se incremente el beneficio con el uso de la combinación versus simvastatina sola

Así mismo la Sala recomienda no aceptar la inclusión de: “puede añadirse fenofibrato” en la indicación “hipercolesterolemia primaria”, por cuanto los beneficios no son claros y se incrementa innecesariamente el riesgo de toxicidad miopática.

Por lo anterior el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir con lo aquí conceptuado y reenviar la documentación para su evaluación

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. CLOZAPINA MK 100 mg TABLETAS

Expediente : 19930741
Radicado : 2011104831
Fecha : 2011/09/06
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene clozapina 100 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico con acción antisicótica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, epilepsia, menores de 16 años, embarazo. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben

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



hacerse controles hematológicos periódicos. Puede potenciar depresores del S.N.C. puede producir hipotensión ortostática. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca severa.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información para prescribir, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. En este se incluye ajuste de las contraindicaciones y advertencias acorde al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2011, numeral 3.6.2.

Adicional solicitamos conceptuar sobre las siguientes precauciones y advertencias para el producto en mención:

Advertencias: La clozapina puede inducir la aparición de efectos adversos gastrointestinales como el estreñimiento, el cual puede llevar a complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, íleo paralítico, colitis isquémica, necrosis gastrointestinal y perforación intestinal. Los principales síntomas reportados son vómito, dolor y distensión abdominal. Los médicos deben evaluar e informar a los pacientes sobre el riesgo beneficio de la medicación, informar sobre la aparición de estreñimiento, movimientos intestinales anormales e iniciar el tratamiento rápidamente si el estreñimiento se sospecha o ha sido informado por el paciente.

Precauciones: En psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos; shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología; no administrar durante la lactancia. En ancianos iniciar la terapia con dosis bajas. Al iniciar la terapia se deberá realizar un hemograma completo, luego control hematológico semanal durante 18 semanas, y posteriormente una vez al mes durante todo el tratamiento

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ampliar la información de contraindicaciones y advertencias especialmente en lo relacionado con la recomendación de seguimiento del paciente en cuanto a la periodicidad de la realización de hemoleucograma. Así mismo, hacer énfasis en los efectos cardiovasculares relacionados con el aumento del QT. Estos datos que se solicitan para su inclusión no aparecen en la Información para prescribir allegada por el interesado.

3.4.2. LEPONEX 100 mg. COMPRIMIDOS LEPONEX 25 mg. COMPRIMIDOS

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





Expediente : 22511 / 1980471
Radicado : 12006113
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada comprimido contiene clozapina 100 mg.
Cada comprimido contiene clozapina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico con acción antipsicótica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad previa a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por fármacos. Alteraciones funcionales de la médula ósea. Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcohólica y psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología embarazo y menores de dieciséis años de edad, puede potenciar depresores del SNC, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles hematológicos periódicos. Medicamento de control especial. Venta bajo estricta fórmula médica.

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

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto/prospecto internacional Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0397-s FECHA: 24/05/2011.
- Declaración sucinta Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0397-s FECHA: 24/05/2011.

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de Leponex.
- Pacientes a quienes no resulta posible hacerles análisis sanguíneos regulares;
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o la agranulocitosis de una quimioterapia anterior).

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



- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.
- Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por causas diversas
- Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).
- Hepatopatía activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Medidas preventivas especiales: Debido a que Leponex se ha asociado a casos de agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las medidas preventivas siguientes:

Los fármacos con gran capacidad depresora de la función de la médula ósea no deben utilizarse de forma simultánea con Leponex. Además, se deberá evitar el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Leponex únicamente si los beneficios justifican los riesgos. Antes de iniciar el tratamiento con Leponex deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.

Los pacientes con cifras reducidas de leucocitos a causa de una neutrocitopenia étnica merecen especial consideración y sólo pueden empezar a recibir Leponex cuando el hematólogo lo autorice.

- Supervisión de la cifra de leucocitos y la cifra absoluta de neutrófilos:

Durante los diez días previos al tratamiento con Leponex deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para asegurarse de que únicamente recibirán el medicamento los pacientes cuyas cifras de leucocitos y cifras absolutas de neutrófilos sean normales (número de leucocitos $\geq 3500/\text{mm}^3$ y número absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$). Una vez iniciado el tratamiento con Leponex, se supervisará tanto el número de leucocitos como el número absoluto de neutrófilos una vez por semana durante dieciocho semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada cuatro semanas durante todo el tratamiento, así como durante cuatro semanas después de la retirada completa de Leponex.

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



En cada consulta se recordará al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con el médico responsable en caso de cualquier infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas pseudogripales. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocitaria.

- Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos:

Si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3500/\text{mm}^3$ y $3000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $2000/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Si después de dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3000/\text{mm}^3$ y $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $1500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Además, si durante el tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirá el recuento de leucocitos y se determinará la fórmula leucocitaria. Se considera que ha habido una disminución considerable cuando se ha producido una reducción de $3000/\text{mm}^3$ o más en el número de leucocitos, ya sea de forma brusca o bien de forma gradual en un plazo de tres semanas.

Es preciso interrumpir de inmediato el tratamiento con Leponex si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $3000/\text{mm}^3$ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, o si después de esas primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$. En este caso, los números de leucocitos y las fórmulas leucocitarias se determinarán a diario y se observará atentamente al paciente por si presenta síntomas pseudogripales u otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Leponex, es necesario hacer análisis de sangre hasta que se haya producido el restablecimiento hemático.

Si después de haber retirado Leponex el número de leucocitos descendiera adicionalmente por debajo de $2000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$, la situación se pondrá en manos de un hematólogo con experiencia. Si fuera posible, debe enviarse al paciente a un servicio hematológico especializado, donde acaso se le indique un aislamiento protector y la administración de GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) o de G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos). Se

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



recomienda interrumpir el tratamiento con el factor estimulador de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000/\text{mm}^3$.

Los pacientes a quienes se haya interrumpido la administración de Leponex debido a deficiencias de glóbulos blancos no deberán recibir de nuevo dicho fármaco.

Se recomienda confirmar los valores hemáticos mediante dos recuentos sanguíneos que se llevarán a cabo dos días seguidos; sin embargo, después del primer recuento sanguíneo se interrumpirá la administración de Leponex.

- En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas:

En los pacientes tratados con Leponex durante más de dieciocho semanas y cuyo tratamiento haya sido interrumpido más de tres días, pero menos de cuatro semanas, se supervisará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras seis semanas. Si no se presenta ninguna anomalía hemática, se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de cuatro semanas. Si el tratamiento con Leponex ha sido interrumpido durante cuatro semanas o más, se requiere una supervisión semanal durante las siguientes dieciocho semanas de tratamiento.

- Otras precauciones:

En caso de eosinofilia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de eosinófilos es superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se deberá reanudar sólo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de trombocitos es inferior a $50\,000/\text{mm}^3$.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. Excepcionalmente (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo, en ocasiones acompañado de un paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en asociación con incrementos rápidos de la dosis, pero a veces han aparecido incluso tras la primera dosis, aunque muy raramente. Por lo tanto, los pacientes que inicien el tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. En raras ocasiones, durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, podría apreciarse una taquicardia persistente en reposo, acompañada de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Ante tales manifestaciones, se requiere una urgente evaluación diagnóstica que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste posológico. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe

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



suspenderse el tratamiento con Leponex. En las fases avanzadas del tratamiento, estos signos y síntomas pueden aparecer en raras ocasiones y pueden deberse a una cardiomiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario supervisar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes con antecedentes de convulsiones o que padezcan de trastornos renales o cardiovasculares (nota: los trastornos renales o cardiovasculares graves son contraindicaciones), la dosis inicial debe ser de 12,5 mg administrados una vez el primer día, y el aumento de la dosis deberá ser lento y gradual.

Los pacientes afectados de trastornos hepáticos estables pueden recibir Leponex, pero deben someterse a pruebas periódicas de la función hepática. Estas pruebas deben llevarse a cabo de forma inmediata en los pacientes que manifiesten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Leponex. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece una ictericia, el tratamiento con Leponex deberá interrumpirse. Podrá reanudarse sólo cuando los resultados de la prueba de la función hepática sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Leponex.

La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos adversos en todo el organismo. Se vigilará cuidadosamente al paciente en caso de hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho. Leponex, probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, retención fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Durante el tratamiento con Leponex, los pacientes pueden padecer elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38 °C, con mayor frecuencia durante las primeras tres semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser cuidadosamente examinados para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, es posible que se esté en presencia de un síndrome maligno por neurolépticos.

Durante el tratamiento con Leponex, en raras ocasiones se ha observado hiperglucemia grave, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha determinado con certeza la relación causal con Leponex, las concentraciones de glucosa volvían a ser normales en la mayor parte de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, una nueva exposición a Leponex producía una recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Leponex sobre el metabolismo de la glucosa de los pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha señalado la aparición de un deterioro de la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciben Leponex y que presentan síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En aquellos pacientes con una acusada hiperglucemia durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Leponex.

Existe el riesgo de alterar el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente. Dado que Leponex puede causar sedación y un aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, deberá evitarse la inmovilización de los pacientes.

Con el uso de algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de ese aumento del riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Leponex debe utilizarse con cautela en los pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se deberá tener cautela cada vez que se prescriba Leponex con medicamentos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

- Uso en ancianos:

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados una vez el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los ensayos clínicos con Leponex no incluyeron un número suficiente de individuos de más de 65 años para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse una hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha señalado la aparición de taquicardia, que puede ser sostenida, en los pacientes que tomaban Leponex. Los pacientes ancianos, en especial aquellos cuya función cardiovascular está deteriorada, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Estos pacientes pueden ser asimismo especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

- Pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la clozapina en ancianos aquejados de una psicosis relacionada con la demencia. Los estudios de observación sugieren que los pacientes aquejados de tal psicosis que reciben un tratamiento con antipsicóticos corren un elevado riesgo de muerte. En los trabajos publicados, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un elevado riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, la sedación, la presencia de enfermedades cardíacas (como las arritmias cardíacas) o las enfermedades pulmonares (como la neumonía con o sin aspiración). Leponex debe usarse con precaución en pacientes ancianos con demencia.

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:

- La modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- El Inserto/prospecto internacional Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0397-s FECHA: 24/05/2011.
- La Declaración sucinta Documento de Referencia N°: 2011-PSB/GLC-0397-s FECHA: 24/05/2011.

Nuevas Contraindicaciones:

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

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de Leponex.
- Pacientes a quienes no resulta posible hacerles análisis sanguíneos regulares.
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o la agranulocitosis de una quimioterapia anterior).
- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.
- Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por causas diversas
- Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).
- Hepatopatía activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Medidas preventivas especiales: Debido a que Leponex se ha asociado a casos de agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las medidas preventivas siguientes:

Los fármacos con gran capacidad depresora de la función de la médula ósea no deben utilizarse de forma simultánea con Leponex. Además, se deberá evitar el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.

Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Leponex únicamente si los beneficios justifican los riesgos. Antes de iniciar el tratamiento con Leponex deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.

Los pacientes con cifras reducidas de leucocitos a causa de una neutrocitopenia étnica benigna merecen especial consideración y sólo pueden empezar a recibir Leponex cuando el hematólogo lo autorice.

- Supervisión de la cifra de leucocitos y la cifra absoluta de neutrófilos:

Durante los diez días previos al tratamiento con Leponex deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para

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



asegurarse de que únicamente recibirán el medicamento los pacientes cuyas cifras de leucocitos y cifras absolutas de neutrófilos sean normales (número de leucocitos $\geq 3500/\text{mm}^3$ y número absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$). Una vez iniciado el tratamiento con Leponex, se supervisará tanto el número de leucocitos como el número absoluto de neutrófilos una vez por semana durante dieciocho semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada cuatro semanas durante todo el tratamiento, así como durante cuatro semanas después de la retirada completa de Leponex.

En cada consulta se recordará al paciente que se ponga en contacto inmediatamente con el médico responsable en caso de cualquier infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas pseudogripales. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocitaria.

- Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos:

Si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3500/\text{mm}^3$ y $3000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $2000/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Si después de dieciocho semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3000/\text{mm}^3$ y $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos disminuye a valores situados entre $1500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, se llevarán a cabo por lo menos dos análisis de sangre por semana.

Además, si durante el tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirá el recuento de leucocitos y se determinará la fórmula leucocitaria. Se considera que ha habido una disminución considerable cuando se ha producido una reducción de $3000/\text{mm}^3$ o más en el número de leucocitos, ya sea de forma brusca o bien de forma gradual en un plazo de tres semanas.

Es preciso interrumpir de inmediato el tratamiento con Leponex si durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $3000/\text{mm}^3$ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, o si después de esas primeras dieciocho semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$. En este caso, los números de leucocitos y las fórmulas leucocitarias se determinarán a

diario y se observará atentamente al paciente por si presenta síntomas pseudogripales u otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Leponex, es necesario hacer análisis de sangre hasta que se haya producido el restablecimiento hemático.

Si después de haber retirado Leponex el número de leucocitos descendiera adicionalmente por debajo de $2000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$, la situación se pondrá en manos de un hematólogo con experiencia. Si fuera posible, debe enviarse al paciente a un servicio hematológico especializado, donde acaso se le indique un aislamiento protector y la administración de GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) o de G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos). Se recomienda interrumpir el tratamiento con el factor estimulador de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000/\text{mm}^3$.

Los pacientes a quienes se haya interrumpido la administración de Leponex debido a deficiencias de glóbulos blancos no deberán recibir de nuevo dicho fármaco.

Se recomienda confirmar los valores hemáticos mediante dos recuentos sanguíneos que se llevarán a cabo dos días seguidos; sin embargo, después del primer recuento sanguíneo se interrumpirá la administración de Leponex.

- En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas:

En los pacientes tratados con Leponex durante más de dieciocho semanas y cuyo tratamiento haya sido interrumpido más de tres días, pero menos de cuatro semanas, se supervisará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras seis semanas. Si no se presenta ninguna anomalía hemática, se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de cuatro semanas. Si el tratamiento con Leponex ha sido interrumpido durante cuatro semanas o más, se requiere una supervisión semanal durante las siguientes dieciocho semanas de tratamiento.

- Otras precauciones:

En caso de eosinofilia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de eosinófilos es superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se deberá reanudar sólo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex si el número de trombocitos es inferior a 50 000/mm³.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. Excepcionalmente (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo, en ocasiones acompañado de un paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en asociación con incrementos rápidos de la dosis, pero a veces han aparecido incluso tras la primera dosis, aunque muy raramente. Por lo tanto, los pacientes que inicien el tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. En raras ocasiones, durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, podría apreciarse una taquicardia persistente en reposo, acompañada de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Ante tales manifestaciones, se requiere una urgente evaluación diagnóstica que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste posológico. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe suspenderse el tratamiento con Leponex. En las fases avanzadas del tratamiento, estos signos y síntomas pueden aparecer en raras ocasiones y pueden deberse a una cardiomiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario supervisar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes con antecedentes de convulsiones o que padezcan de trastornos renales o cardiovasculares (nota: los trastornos renales o cardiovasculares graves son contraindicaciones), la dosis inicial debe ser de 12,5 mg administrados una vez el primer día, y el aumento de la dosis deberá ser lento y gradual.

Los pacientes afectados de trastornos hepáticos estables pueden recibir Leponex, pero deben someterse a pruebas periódicas de la función hepática. Estas pruebas deben llevarse a cabo de forma inmediata en los pacientes que manifiesten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Leponex. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece una ictericia, el tratamiento con Leponex deberá interrumpirse. Podrá reanudarse sólo cuando los resultados de la prueba de la función hepática sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Leponex.

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



La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos adversos en todo el organismo. Se vigilará cuidadosamente al paciente en caso de hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho. Leponex, probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, retención fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Durante el tratamiento con Leponex, los pacientes pueden padecer elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38 °C, con mayor frecuencia durante las primeras tres semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser cuidadosamente examinados para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, es posible que se esté en presencia de un síndrome maligno por neurolépticos.

Durante el tratamiento con Leponex, en raras ocasiones se ha observado hiperglucemia grave, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha determinado con certeza la relación causal con Leponex, las concentraciones de glucosa volvían a ser normales en la mayor parte de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, una nueva exposición a Leponex producía una recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Leponex sobre el metabolismo de la glucosa de los pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha señalado la aparición de un deterioro de la tolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciben Leponex y que presentan síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En aquellos pacientes con una acusada hiperglucemia durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Leponex.

Existe el riesgo de alterar el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente.

Dado que Leponex puede causar sedación y un aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, deberá evitarse la inmovilización de los pacientes.

Con el uso de algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de ese aumento del riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Leponex debe utilizarse con cautela en los pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en los pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se deberá tener cautela cada vez que se prescriba Leponex con medicamentos conocidos por su capacidad de incrementar el intervalo QTc.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

- Uso en ancianos:

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados una vez el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los ensayos clínicos con Leponex no incluyeron un número suficiente de individuos de más de 65 años para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse una hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha señalado la aparición de taquicardia, que puede ser sostenida, en los pacientes que tomaban Leponex. Los pacientes ancianos, en especial aquellos cuya función cardiovascular está deteriorada, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Estos pacientes pueden ser asimismo especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

- Pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la clozapina en ancianos aquejados de una psicosis relacionada con la demencia. Los estudios de

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



observación sugieren que los pacientes aquejados de tal psicosis que reciben un tratamiento con antipsicóticos corren un elevado riesgo de muerte. En los trabajos publicados, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un elevado riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, la sedación, la presencia de enfermedades cardíacas (como las arritmias cardíacas) o las enfermedades pulmonares (como la neumonía con o sin aspiración). Leponex debe usarse con precaución en pacientes ancianos con demencia.

3.4.3. LEPONEX 100 mg COMPRIMIDOS LEPONEX 25 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 22511 / 1980471
Radicado : 12011913
Fecha : 2012/02/15
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de clozapina.
Cada tableta contiene 25 mg de clozapina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Neuroléptico con acción antipsicótica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad previa a clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis producida por fármacos. Alteraciones funcionales de la médula ósea. Adminístrese con precaución en pacientes epilépticos, en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave y a pacientes hipotensos. Psicosis alcohólica y psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos. Shock y/o depresión del SNC de cualquier etiología embarazo y menores de dieciséis años de edad, puede potenciar depresores del SNC, puede producir hipotensión ortostática. Puede producir agranulocitosis, por consiguiente deben hacerse controles hematológicos periódicos. Medicamento de control especial. Venta bajo estricta fórmula médica.

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

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



- Modificación de contraindicaciones / Advertencias y Precauciones.
- Inserto versión 2011-PSB/GLC-0476-s, FECHA: 05/12/2011
- Declaración sucinta 2011-PSB/GLC-0476-s FECHA: 05/12/2011

Nuevas contraindicaciones / Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de Leponex.
- Pacientes a quienes no se les puedan hacer análisis de sangre periódicos.
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o agranulocitosis por quimioterapia).
- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.
- Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por cualquier causa.
- Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).
- Hepatopatía activa con náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones especiales

Agranulocitosis

Dado que Leponex se asocia a agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las medidas preventivas siguientes:

- Los fármacos con una considerable capacidad mielodepresora no deben utilizarse junto con Leponex. Además, deberá evitarse el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.
- Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Leponex únicamente si los beneficios superan los riesgos. Antes de iniciar el tratamiento con Leponex deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.
- Los pacientes con cifras bajas de leucocitos debido a neutrocitopenia étnica benigna merecen especial consideración y solo pueden empezar a recibir Leponex cuando el hematólogo lo autorice.

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



Leponex debe dispensarse bajo supervisión médica estricta, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vigilancia del número de leucocitos y del número absoluto de neutrófilos

En los 10 días anteriores al inicio del tratamiento con Leponex deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para asegurarse de que únicamente reciban el medicamento los pacientes con un número de leucocitos normal ($\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)) y un número absoluto de neutrófilos también normal ($\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Una vez iniciado el tratamiento con Leponex, se repetirán el recuento de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos una vez por semana durante 18 semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada 4 semanas durante todo el tratamiento, así como durante las 4 semanas posteriores a la retirada completa de Leponex.

Los médicos prescriptores deben cumplir estrictamente las medidas de seguridad establecidas. En cada consulta se recordará al paciente que se ponga inmediatamente en contacto con el médico responsable en caso de que presente cualquier infección. Se prestará especial atención a los síntomas pseudogripales, tales como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otro signo de infección, que pueden señalar la existencia de neutrocitopenia. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocítica.

Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos

Si durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3500/\text{mm}^3$ y $3000/\text{mm}^3$, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre $2000/\text{mm}^3$ y $1500/\text{mm}^3$, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Si después de 18 semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre $3000/\text{mm}^3$ y $2500/\text{mm}^3$, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre $1500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Además, si durante el tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirán el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica. Se considerará que ha habido una disminución considerable cuando el número de leucocitos se haya reducido en $3000/\text{mm}^3$ o más, ya sea de una sola vez o bien de forma gradual en un plazo de 3 semanas.

La interrupción inmediata de Leponex es obligatoria si durante las primeras 18 semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a $3000/\text{mm}^3$ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$, o si después de esas primeras 18 semanas el número de leucocitos es inferior a $2500/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$. En tal caso, el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica se determinarán a diario y se observará atentamente al paciente por si presentara síntomas pseudogripales u otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Leponex, es necesario hacer análisis de sangre hasta que las alteraciones hemáticas se hayan normalizado.

Si después de haber retirado Leponex el número de leucocitos siguiera descendiendo hasta cifras inferiores a $2000/\text{mm}^3$ o el número absoluto de neutrófilos hasta cifras inferiores a $1000/\text{mm}^3$, se debe consultar a un hematólogo con experiencia. Si es posible, debe enviarse al paciente a un servicio de hematología especializado por si necesitara aislamiento protector y tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda interrumpir el tratamiento con factores estimuladores de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000/\text{mm}^3$.

Los pacientes cuyo tratamiento con Leponex se haya suspendido debido a alteraciones de los leucocitos no deben volver a recibir este medicamento.

Se recomienda confirmar los valores hematológicos mediante la realización de dos hemogramas en dos días consecutivos; sin embargo, la administración de Leponex se interrumpirá después del primer hemograma.

En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas

En pacientes tratados con Leponex durante más de 18 semanas y cuyo tratamiento se haya interrumpido más de 3 días, pero menos de 4 semanas, se vigilará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras 6 semanas. Si no se encuentra ninguna anomalía se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de 4 semanas. Si el tratamiento con Leponex se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere una vigilancia semanal durante las 18 semanas siguientes de tratamiento.

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de eosinófilos sea superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se reanudará solo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

Trombocitopenia

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



En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de plaquetas sea inferior a $50\,000/\text{mm}^3$.

Trastornos cardiovasculares

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares graves contraindican el tratamiento) la dosis inicial debe ser de 12,5 mg en una toma el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. En ocasiones raras (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en relación con incrementos rápidos de la dosis, pero en casos muy raros han aparecido incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inicien un tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. Raramente durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, pueden aparecer taquicardias persistentes en reposo, acompañadas de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tales manifestaciones requieren una evaluación diagnóstica urgente que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste de la dosis. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe suspenderse el tratamiento con Leponex. Estos signos y síntomas pueden aparecer en muy raras ocasiones en fases más avanzadas del tratamiento, y pueden deberse a una miocardiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

En pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario vigilar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

Infarto de miocardio

Además, desde la comercialización se han notificado casos de infarto de miocardio, algunos de ellos mortales. La evaluación de la causalidad ha sido difícil en la mayoría de estos casos porque tenían cardiopatías preexistentes y posibles causas alternativas.

Prolongación del intervalo QT

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se requiere cautela cuando se prescriba Leponex junto con medicamentos conocidos por su capacidad de prolongar el intervalo QTc.

Acontecimientos adversos cerebrovasculares

Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de que ese riesgo también esté aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Leponex debe utilizarse con cautela en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Riesgo de tromboembolia

Dado que Leponex puede causar sedación y aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, debe evitarse la inmovilización de los pacientes.

Alteraciones metabólicas

Los antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex, se han asociado a alteraciones metabólicas que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Entre ellas se encuentran la hiperglucemia, la dislipidemia y el aumento de peso. Aunque los antipsicóticos atípicos pueden producir algunas alteraciones metabólicas, cada uno de los fármacos de esta clase tiene su propio perfil de riesgos.

Hiperglucemia

Durante el tratamiento con Leponex, se ha observado hiperglucemia grave en ocasiones raras, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha establecido con certeza la relación causal con Leponex, las concentraciones de glucosa se han normalizado en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, la reexposición a Leponex ha producido la recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Leponex sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha descrito intolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. En pacientes diagnosticados de diabetes sacarina que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos hay que vigilar periódicamente un posible empeoramiento del control de la glucosa. En pacientes con factores de riesgo de diabetes sacarina (por ejemplo, obesidad o antecedentes familiares de diabetes) hay que determinar la glucemia en ayunas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos atípicos, y periódicamente durante el tratamiento. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciban Leponex y presenten síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia,

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



poliuria, polifagia o debilidad. En los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse determinaciones de la glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se ha resuelto al retirar el antipsicótico atípico, pero en otros ha sido necesario continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la retirada del medicamento sospechoso. En pacientes con una intensa hiperglucemia surgida durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Leponex.

Hay riesgo de que se altere el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables de los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex. En los pacientes tratados con clozapina se recomienda una vigilancia clínica que incluya determinaciones iniciales y un seguimiento periódico de los lípidos.

Aumento de peso

Se han observado aumentos de peso con el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex. Se recomienda una vigilancia clínica del peso.

Convulsiones

Leponex puede reducir el umbral convulsivo. En pacientes con antecedentes de convulsiones la dosis inicial debe consistir en una sola toma de 12,5 mg el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos.

Efectos anticolinérgicos

La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos indeseables en todo el organismo. Los pacientes con hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho se vigilarán cuidadosamente. Probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, Leponex se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, impactación fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Fiebre

Durante el tratamiento con Leponex los pacientes pueden presentar elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38 °C, cuya incidencia máxima se registra durante las primeras 3 semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser examinados cuidadosamente para descartar la posibilidad de una infección

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



subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de un síndrome maligno por neurolépticos. Si se confirma el diagnóstico de este síndrome, la administración de Leponex debe suspenderse inmediatamente y se adoptarán las medidas médicas apropiadas.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Los pacientes con trastornos hepáticos estables pueden recibir Leponex, pero deben someterse periódicamente a pruebas funcionales hepáticas. Esas pruebas deben practicarse inmediatamente en pacientes que presenten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Leponex. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece ictericia, el tratamiento con Leponex deberá interrumpirse, y solo podrá reanudarse cuando los resultados de las pruebas funcionales hepáticas sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Leponex.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg).

Pacientes mayores de 60 años

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg en una toma el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los estudios clínicos con Leponex no incluyeron un número de individuos de más de 60 años suficiente para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha notificado taquicardia, a veces sostenida, en pacientes que tomaban Leponex. Los mayores de 60 años, en especial aquellos con alteraciones de la función cardiovascular, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Los mayores de 60 años también pueden ser especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

Pacientes mayores de 60 años con psicosis relacionada con la demencia

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



No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la clozapina en mayores de 60 años con psicosis relacionada con la demencia. Los estudios observacionales indican que esos pacientes corren mayor riesgo de muerte cuando son tratados con antipsicóticos. En los trabajos publicados, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un mayor riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, la sedación, la presencia de enfermedades cardíacas (como las arritmias) o las enfermedades pulmonares (como la neumonía con o sin aspiración). Leponex debe usarse con precaución en pacientes mayores de 60 años con demencia.

Efectos de rebote y de abstinencia

En caso de que sea necesario interrumpir bruscamente el tratamiento con Leponex (por ejemplo, por leucocitopenia), es necesaria una observación cuidadosa del paciente para detectar la recurrencia de los síntomas psicóticos y la aparición de síntomas colinérgicos de rebote, tales como sudoración profusa, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

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 la modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Nuevas contraindicaciones / Advertencias y Precauciones:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los excipientes de Leponex.
- Pacientes a quienes no se les puedan hacer análisis de sangre periódicos.
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o agranulocitosis por quimioterapia).
- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.
- Colapso circulatorio o depresión del sistema nervioso central por cualquier causa.
- Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).

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



- Hepatopatía activa con náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática.
- Íleo paralítico.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones especiales

Agranulocitosis

Dado que Leponex se asocia a agranulocitosis, es absolutamente imprescindible tomar las medidas preventivas siguientes:

- Los fármacos con una considerable capacidad mielodepresora no deben utilizarse junto con Leponex. Además, deberá evitarse el uso concomitante de antipsicóticos de absorción lenta y acción prolongada, pues en caso de necesidad (por ejemplo, en la granulocitopenia) es imposible eliminar con rapidez del organismo estos medicamentos, que son potencialmente mielodepresores.
- Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea recibirán Leponex únicamente si los beneficios superan los riesgos. Antes de iniciar el tratamiento con Leponex deberán ser objeto de un estudio exhaustivo por parte de un hematólogo.
- Los pacientes con cifras bajas de leucocitos debido a neutrocitopenia étnica benigna merecen especial consideración y solo pueden empezar a recibir Leponex cuando el hematólogo lo autorice.

Leponex debe dispensarse bajo supervisión médica estricta, de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vigilancia del número de leucocitos y del número absoluto de neutrófilos

En los 10 días anteriores al inicio del tratamiento con Leponex deberán determinarse la cifra de leucocitos y la fórmula leucocítica para asegurarse de que únicamente reciban el medicamento los pacientes con un número de leucocitos normal ($\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)) y un número absoluto de neutrófilos también normal ($\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Una vez iniciado el tratamiento con Leponex, se repetirán el recuento de leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos una vez por semana durante 18 semanas y, posteriormente, como mínimo una vez cada 4 semanas durante todo el tratamiento, así como durante las 4 semanas posteriores a la retirada completa de Leponex.

Los médicos prescriptores deben cumplir estrictamente las medidas de seguridad establecidas. En cada consulta se recordará al paciente que se

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



ponga inmediatamente en contacto con el médico responsable en caso de que presente cualquier infección. Se prestará especial atención a los síntomas pseudogripales, tales como fiebre o dolor de garganta, y a cualquier otro signo de infección, que pueden señalar la existencia de neutropenia. Ante cualquier síntoma o signo de infección se deberá determinar de inmediato la fórmula leucocítica.

Cifras reducidas de leucocitos y neutrófilos

Si durante las primeras 18 semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre 3500/mm³ y 3000/mm³, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre 2000/mm³ y 1500/mm³, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Si después de 18 semanas de tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye a valores situados entre 3000/mm³ y 2500/mm³, o el número absoluto de neutrófilos a valores situados entre 1500/mm³ y 1000/mm³, se efectuarán análisis de sangre al menos dos veces por semana.

Además, si durante el tratamiento con Leponex el número de leucocitos disminuye considerablemente con respecto al valor inicial, se repetirán el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica. Se considerará que ha habido una disminución considerable cuando el número de leucocitos se haya reducido en 3000/mm³ o más, ya sea de una sola vez o bien de forma gradual en un plazo de 3 semanas.

La interrupción inmediata de Leponex es obligatoria si durante las primeras 18 semanas de tratamiento el número de leucocitos es inferior a 3000/mm³ o si el número absoluto de neutrófilos es inferior a 1500/mm³, o si después de esas primeras 18 semanas el número de leucocitos es inferior a 2500/mm³ o el número absoluto de neutrófilos es inferior a 1000/mm³. En tal caso, el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica se determinarán a diario y se observará atentamente al paciente por si presentara síntomas pseudogripales u otros síntomas indicativos de infección. Tras la interrupción de Leponex, es necesario hacer análisis de sangre hasta que las alteraciones hemáticas se hayan normalizado.

Si después de haber retirado Leponex el número de leucocitos siguiera descendiendo hasta cifras inferiores a 2000/mm³ o el número absoluto de neutrófilos hasta cifras inferiores a 1000/mm³, se debe consultar a un hematólogo con experiencia. Si es posible, debe enviarse al paciente a un servicio de hematología especializado por si necesitara aislamiento protector y tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o factor estimulador de colonias de

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



granulocitos (G-CSF). Se recomienda interrumpir el tratamiento con factores estimuladores de colonias cuando el número de neutrófilos sea nuevamente superior a $1000/\text{mm}^3$.

Los pacientes cuyo tratamiento con Leponex se haya suspendido debido a alteraciones de los leucocitos no deben volver a recibir este medicamento.

Se recomienda confirmar los valores hematológicos mediante la realización de dos hemogramas en dos días consecutivos; sin embargo, la administración de Leponex se interrumpirá después del primer hemograma.

En caso de interrupción del tratamiento por causas no hemáticas

En pacientes tratados con Leponex durante más de 18 semanas y cuyo tratamiento se haya interrumpido más de 3 días, pero menos de 4 semanas, se vigilará semanalmente el número de leucocitos y el número absoluto de neutrófilos durante otras 6 semanas. Si no se encuentra ninguna anomalía se puede reanudar la vigilancia a intervalos de no más de 4 semanas. Si el tratamiento con Leponex se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere una vigilancia semanal durante las 18 semanas siguientes de tratamiento.

Otras precauciones

Eosinofilia

En caso de eosinofilia se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de eosinófilos sea superior a $3000/\text{mm}^3$. El tratamiento se reanudará solo cuando el número de eosinófilos sea inferior a $1000/\text{mm}^3$.

Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia, se recomienda interrumpir la administración de Leponex cuando el número de plaquetas sea inferior a $50\,000/\text{mm}^3$.

Trastornos cardiovasculares

En pacientes con trastornos cardiovasculares (obsérvese que los trastornos cardiovasculares graves contraindican el tratamiento) la dosis inicial debe ser de 12,5 mg en una toma el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos.

Durante el tratamiento con Leponex puede aparecer hipotensión ortostática, con o sin síncope. En ocasiones raras (en torno a un caso por cada 3000 pacientes tratados con Leponex) el colapso circulatorio puede ser profundo y acompañarse de paro cardíaco o respiratorio. Es más probable que estos sucesos ocurran durante la fase de ajuste inicial, en

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



relación con incrementos rápidos de la dosis, pero en casos muy raros han aparecido incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inicien un tratamiento con Leponex han de ser objeto de una estrecha supervisión médica. Raramente durante el primer mes de tratamiento y muy esporádicamente después, pueden aparecer taquicardias persistentes en reposo, acompañadas de arritmias, disnea o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Tales manifestaciones requieren una evaluación diagnóstica urgente que descarte una miocarditis, en especial durante el período de ajuste de la dosis. Si se confirma el diagnóstico de miocarditis debe suspenderse el tratamiento con Leponex. Estos signos y síntomas pueden aparecer en muy raras ocasiones en fases más avanzadas del tratamiento, y pueden deberse a una miocardiopatía. Se investigarán entonces las causas y, si se confirma el diagnóstico, se interrumpirá el tratamiento, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

En pacientes con enfermedad de Parkinson es necesario vigilar la tensión arterial en bipedestación y en decúbito supino durante las primeras semanas de tratamiento.

Infarto de miocardio

Además, desde la comercialización se han notificado casos de infarto de miocardio, algunos de ellos mortales. La evaluación de la causalidad ha sido difícil en la mayoría de estos casos porque tenían cardiopatías preexistentes y posibles causas alternativas.

Prolongación del intervalo QT

Al igual que sucede con otros antipsicóticos, se aconseja prudencia en pacientes diagnosticados de enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Como en el caso de otros antipsicóticos, se requiere cautela cuando se prescriba Leponex junto con medicamentos conocidos por su capacidad de prolongar el intervalo QTc.

Acontecimientos adversos cerebrovasculares

Con algunos antipsicóticos atípicos se ha observado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en la población afectada de demencia. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No se puede excluir la posibilidad de que ese riesgo también esté aumentado con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Leponex debe utilizarse con cautela en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Riesgo de tromboembolia

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



Dado que Leponex puede causar sedación y aumento de peso, con el consiguiente riesgo de tromboembolia, debe evitarse la inmovilización de los pacientes.

Alteraciones metabólicas

Los antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex, se han asociado a alteraciones metabólicas que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Entre ellas se encuentran la hiperglucemia, la dislipidemia y el aumento de peso. Aunque los antipsicóticos atípicos pueden producir algunas alteraciones metabólicas, cada uno de los fármacos de esta clase tiene su propio perfil de riesgos.

Hiperglucemia

Durante el tratamiento con Leponex, se ha observado hiperglucemia grave en ocasiones raras, a veces con cetoacidosis o coma hiperosmolar, en pacientes sin antecedentes de hiperglucemia. Si bien aún no se ha establecido con certeza la relación causal con Leponex, las concentraciones de glucosa se han normalizado en la mayoría de los pacientes tras la interrupción del fármaco y, en unos pocos casos, la reexposición a Leponex ha producido la recidiva de la hiperglucemia. No se han estudiado los efectos de Leponex sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes sacarina. En pacientes sin antecedentes de hiperglucemia se ha descrito intolerancia a la glucosa, hiperglucemia grave, cetoacidosis y coma hiperosmolar. En pacientes diagnosticados de diabetes sacarina que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos hay que vigilar periódicamente un posible empeoramiento del control de la glucosa. En pacientes con factores de riesgo de diabetes sacarina (por ejemplo, obesidad o antecedentes familiares de diabetes) hay que determinar la glucemia en ayunas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos atípicos, y periódicamente durante el tratamiento. Se deberá tener en cuenta la posibilidad de una reagudización en los pacientes que reciban Leponex y presenten síntomas de hiperglucemia, tales como polidipsia, poliuria, polifagia o debilidad. En los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse determinaciones de la glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se ha resuelto al retirar el antipsicótico atípico, pero en otros ha sido necesario continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la retirada del medicamento sospechoso. En pacientes con una intensa hiperglucemia surgida durante el tratamiento se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de Leponex.

Hay riesgo de que se altere el equilibrio metabólico con el resultado de una ligera afectación de la homeostasis de la glucosa, así como la

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



posibilidad de poner de manifiesto una afección prediabética o de agravar una diabetes preexistente.

Dislipidemia

Se han observado alteraciones indeseables de los lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex. En los pacientes tratados con clozapina se recomienda una vigilancia clínica que incluya determinaciones iniciales y un seguimiento periódico de los lípidos.

Aumento de peso

Se han observado aumentos de peso con el uso de los antipsicóticos atípicos, entre ellos Leponex. Se recomienda una vigilancia clínica del peso.

Convulsiones

Leponex puede reducir el umbral convulsivo. En pacientes con antecedentes de convulsiones la dosis inicial debe consistir en una sola toma de 12,5 mg el primer día, aumentándola lentamente y con pequeños incrementos.

Efectos anticolinérgicos

La clozapina tiene actividad anticolinérgica, que puede producir efectos indeseables en todo el organismo. Los pacientes con hipertrofia prostática o glaucoma de ángulo estrecho se vigilarán cuidadosamente. Probablemente a causa de sus propiedades anticolinérgicas, Leponex se ha asociado a grados variables de trastornos del peristaltismo intestinal, desde estreñimiento hasta oclusión intestinal, impactación fecal e íleo paralítico. En contadas ocasiones estos casos han sido mortales.

Fiebre

Durante el tratamiento con Leponex los pacientes pueden presentar elevaciones transitorias de la temperatura por encima de 38 °C, cuya incidencia máxima se registra durante las primeras 3 semanas de tratamiento. Por lo general esta fiebre es benigna. En ocasiones puede asociarse con un aumento o una disminución del número de leucocitos. Los pacientes con fiebre deben ser examinados cuidadosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o la aparición de una agranulocitosis. Si la fiebre es elevada, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de un síndrome maligno por neurolépticos. Si se confirma el diagnóstico de este síndrome, la administración de Leponex debe suspenderse inmediatamente y se adoptarán las medidas médicas apropiadas.

Poblaciones especiales

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



Disfunción hepática

Los pacientes con trastornos hepáticos estables pueden recibir Leponex, pero deben someterse periódicamente a pruebas funcionales hepáticas. Esas pruebas deben practicarse inmediatamente en pacientes que presenten síntomas de una posible disfunción hepática, como náuseas, vómitos o anorexia, durante el tratamiento con Leponex. Si la elevación de los valores reviste importancia clínica o si aparece ictericia, el tratamiento con Leponex deberá interrumpirse, y solo podrá reanudarse cuando los resultados de las pruebas funcionales hepáticas sean normales. En tales casos se supervisará estrechamente la función hepática después de reanudar la administración de Leponex.

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal leve a moderada se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg).

Pacientes mayores de 60 años

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis particularmente baja (12,5 mg en una toma el primer día) y limitar los aumentos posológicos posteriores a 25 mg/día.

Los estudios clínicos con Leponex no incluyeron un número de individuos de más de 60 años suficiente para determinar si esta franja etaria responde de manera diferente de los adultos más jóvenes.

Durante el tratamiento con Leponex puede presentarse hipotensión ortostática y, en raras ocasiones, se ha notificado taquicardia, a veces sostenida, en pacientes que tomaban Leponex. Los mayores de 60 años, en especial aquellos con alteraciones de la función cardiovascular, pueden ser más sensibles a tales efectos.

Los mayores de 60 años también pueden ser especialmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de la clozapina, tales como la retención urinaria y el estreñimiento.

Pacientes mayores de 60 años con psicosis relacionada con la demencia

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de la clozapina en mayores de 60 años con psicosis relacionada con la demencia. Los estudios observacionales indican que esos pacientes corren mayor riesgo de muerte cuando son tratados con antipsicóticos. En los trabajos publicados, los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un mayor riesgo de muerte cuando reciben tratamiento con antipsicóticos son, por ejemplo, la sedación, la presencia de enfermedades cardíacas (como las arritmias) o las enfermedades

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





pulmonares (como la neumonía con o sin aspiración). Leponex debe usarse con precaución en pacientes mayores de 60 años con demencia.

Efectos de rebote y de abstinencia

En caso de que sea necesario interrumpir bruscamente el tratamiento con Leponex (por ejemplo, por leucocitopenia), es necesaria una observación cuidadosa del paciente para detectar la recurrencia de los síntomas psicóticos y la aparición de síntomas colinérgicos de rebote, tales como sudoración profusa, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de clozapina.

Adicionalmente la Sala recomienda no aceptar el Inserto versión 2011-PSB/GLC-0476-s, FECHA: 05/12/2011 y la Declaración sucinta 2011-PSB/GLC-0476-s FECHA: 05/12/2011, por cuanto incluye indicaciones no aceptadas en el registro sanitario como: “riesgo conductual con tendencia repetitiva al intento de suicidio”

3.4.4. LUDIOMIL 25 mg

Expediente : 227374
Radicado : 12006118
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada gragea contiene clorhidrato de maprotilina 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica (gragea).

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Pacientes con daño hepático o renal, retención urinaria, falla cardíaca, infarto reciente y defectos de la conducción cardíaca o isquemia cardíaca. Adminístrese con precaución en pacientes con epilepsia o umbral convulsivo bajo, glaucoma de ángulo agudo, hipertrofia prostática, constipación y antecedentes de ingestión y/o concomitantemente con inhibidores de la MAO. Hipersensibilidad a la maprotilina y a cualquier excipiente o sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos o fármacos psicotrópicos.

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto/prospecto internacional Documento de Referencia N°: 2010-PSB/GLC-0300-s FECHA: 23/08/2010.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la maprotilina o a cualquiera de los excipientes; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Trastorno convulsivo o disminución del umbral convulsivo (p.ej. lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).

Fase aguda del infarto de miocardio y defectos de la conducción cardíaca. Insuficiencia hepática o renal grave.

Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p.ej. debido a una enfermedad prostática).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la MAO.

Intoxicación aguda con bebidas alcohólicas, hipnóticos o psicofármacos.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Antiarrítmicos:

Los antiarrítmicos con potentes efectos inhibidores de la CYP2D6 (p.ej. quinidina y propafenona) no deben asociarse con Ludiomil. Los efectos anticolinérgicos de la quinidina pueden ser sinérgicos con los de Ludiomil, en función de la dosis.

- Riesgo de suicidio:

El riesgo de suicidio es una característica inherente de la depresión grave y puede persistir hasta que se observe una remisión notoria. Los pacientes que padecen trastornos depresivos, ya sean adultos o niños, pueden presentar un recrudecimiento de la depresión o de la suicidad y otros síntomas psiquiátricos, independientemente de que estén o no tomando antidepresivos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y comportamiento suicidas (suicidad) en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años con trastornos depresivos y otras afecciones psiquiátricas. También se ha informado que los antidepresivos pueden, en casos raros, exacerbar las tendencias suicidas.

Un estudio sobre el tratamiento profiláctico con Ludiomil para la depresión unipolar indicó un aumento de la conducta suicida en el grupo tratado. Se ha informado que Ludiomil es comparable a otros antidepresivos en cuanto a sobredosis mortales. Es necesario supervisar cuidadosamente al paciente durante todas las fases del tratamiento. Todos los pacientes tratados con Ludiomil para cualquier indicación deben ser objeto de una estrecha vigilancia

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



para detectar un recrudecimiento clínico, tendencias suicidas y otros síntomas psiquiátricos, particularmente durante la fase inicial del tratamiento y cada vez que se modifique la dosis.

En estos pacientes debe considerarse la modificación del régimen terapéutico y posiblemente la suspensión del medicamento, sobre todo si tales alteraciones son graves, de inicio brusco y no formaban parte de los síntomas. Se debe alertar a las familias y a los cuidadores de los adultos y niños tratados con antidepresivos para indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas sobre la necesidad de vigilar la aparición de otros síntomas psiquiátricos, así como de suicidad, y que señalen tales síntomas inmediatamente a los médicos. Para reducir el riesgo de sobredosis, debe prescribirse la dosis más baja de Ludiomil que permita un tratamiento adecuado del paciente.

- Convulsiones:

Se han notificado casos raros de convulsiones en pacientes sin antecedentes convulsivos que recibieron dosis terapéuticas de Ludiomil. En algunos casos concurrían otros factores de confusión, por ejemplo, una comedicación reductora del umbral convulsivo. El riesgo de que se produzcan convulsiones puede aumentar con la coadministración de antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona, cuando la coadministración de benzodiacepinas se interrumpe de forma brusca o cuando se aumenta rápidamente la dosis de Ludiomil sobrepasando la posología recomendada. Si bien no ha podido establecerse una relación de causa y efecto, el riesgo de convulsiones puede reducirse tomando las siguientes medidas: Usar dosis iniciales bajas, mantener la posología inicial durante dos semanas para luego aumentarla poco a poco, administrar la dosis de mantenimiento más baja que sea eficaz, evitar la administración simultánea de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. fenotiazinas, risperidona) o ajustar su dosis cuidadosamente, y no reducir rápidamente la dosis de benzodiacepinas. Si Ludiomil se administra junto con un tratamiento electroconvulsivo, debe preverse una supervisión estricta.

- Trastornos cardíacos y vasculares:

Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos producen arritmias cardíacas, taquicardia sinusal y una prolongación del tiempo de conducción. En los pacientes tratados con Ludiomil, muy raras veces se ha observado taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), aunque algunos de estos casos han sido mortales. Se requiere cautela en los pacientes de edad avanzada o con cardiopatías, como por ejemplo antecedentes de infarto de miocardio, arritmias o cardiopatía isquémica. En tales pacientes está indicada la supervisión de la función cardíaca, incluido el ECG, sobre todo si el tratamiento es prolongado. En los pacientes propensos a hipotensión ortostática es necesario medir regularmente la tensión arterial.

- Otros efectos psiquiátricos:

En algunos casos se ha observado una activación de la psicosis en pacientes esquizofrénicos que recibían antidepresivos tricíclicos, y puede que suceda lo mismo con Ludiomil. También se han registrado episodios hipomaniacos o maniacos en pacientes con trastornos bipolares que recibían antidepresivos tricíclicos durante una fase depresiva. En tales casos podría ser necesario reducir la dosis de Ludiomil o suspender el tratamiento y administrar un antipsicótico. La administración simultánea de Ludiomil y antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de maprotilina, una disminución del umbral convulsivo y convulsiones. La asociación con la tioridazina, un inhibidor de la CYP2D6, puede originar una intensa arritmia cardíaca. Por consiguiente, puede ser necesario ajustar la dosis. En pacientes predispuestos y de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirantes) farmacógenas, sobre todo durante la noche. Estas desaparecen en unos cuantos días después de la suspensión del tratamiento.

- Hipoglucemia:

Debe tenerse en cuenta que puede producirse hipoglucemia en los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con Ludiomil e insulina o sulfonilúreas orales. Los pacientes diabéticos deben controlar estrechamente su glucemia al iniciar o interrumpir el tratamiento con Ludiomil.

- Recuento leucocítico:

Aunque con Ludiomil sólo se han notificado casos aislados de alteración del recuento de leucocitos, es preciso efectuar periódicamente recuentos sanguíneos y vigilar la aparición de síntomas como fiebre y dolor de garganta, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento. Lo mismo se recomienda durante el tratamiento prolongado.

- Anestesia:

Antes de una anestesia general o local, debe informarse al anestesista que el paciente está tomando Ludiomil. Es más seguro continuar el tratamiento para evitar trastornos debidos a su interrupción antes de la cirugía.

- Poblaciones especiales y tratamiento a largo plazo:

Durante el tratamiento a largo plazo es aconsejable vigilar las funciones hepática y renal. Se recomienda cautela en personas con antecedentes de hipertensión intraocular, intenso estreñimiento crónico o antecedentes de retención de orina, especialmente en presencia de hipertrofia prostática.

Los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar íleo adinámico, sobre todo en pacientes de edad avanzada u hospitalizados. En caso de estreñimiento se deben tomar medidas apropiadas.

Se recomienda precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciben preparados a base de hormonas tiroideas ya que podrían aumentar los efectos adversos cardíacos.

Se ha notificado un aumento de las caries durante el tratamiento prolongado con antidepresivos. Conviene, pues, efectuar controles odontológicos periódicos durante los tratamientos prolongados. La disminución del lagrimeo y la acumulación relativa de secreción mucosa asociadas con las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos, pueden dañar el epitelio corneal en los pacientes que utilizan lentes de contacto.

- Suspensión del tratamiento:

Debe evitarse la retirada repentina del medicamento o la reducción brusca de la dosis debido al riesgo de reacciones adversas. Si se ha tomado la decisión de suspender el tratamiento, el medicamento debe retirarse progresivamente tan rápidamente como sea posible, teniendo en cuenta que la suspensión brusca puede conllevar ciertos síntomas.

- Lactosa

Como los comprimidos recubiertos con película Ludiomil contienen lactosa monohidrato, no deben tomarlos los pacientes con los siguientes trastornos hereditarios raros: intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa, malabsorción de glucosa y galactosa.

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 la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la maprotilina o a cualquiera de los excipientes; sensibilidad cruzada a los antidepresivos tricíclicos. Trastorno convulsivo o disminución del umbral convulsivo (p.ej. lesión cerebral de origen diverso, alcoholismo).

Fase aguda del infarto de miocardio y defectos de la conducción cardíaca. Insuficiencia hepática o renal grave.

Glaucoma de ángulo estrecho o retención de orina (p.ej. debido a una enfermedad prostática).

Tratamiento concomitante con un inhibidor de la MAO.

Intoxicación aguda con bebidas alcohólicas, hipnóticos o psicofármacos.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Antiarrítmicos:

Los antiarrítmicos con potentes efectos inhibidores de la CYP2D6 (p.ej. quinidina y propafenona) no deben asociarse con Ludiomil. Los efectos

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



anticolinérgicos de la quinidina pueden ser sinérgicos con los de Ludiomil, en función de la dosis.

- **Riesgo de suicidio:**

El riesgo de suicidio es una característica inherente de la depresión grave y puede persistir hasta que se observe una remisión notoria. Los pacientes que padecen trastornos depresivos, ya sean adultos o niños, pueden presentar un recrudecimiento de la depresión o de la suicidad y otros síntomas psiquiátricos, independientemente de que estén o no tomando antidepresivos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideas y comportamiento suicidas (suicidad) en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años con trastornos depresivos y otras afecciones psiquiátricas. También se ha informado que los antidepresivos pueden, en casos raros, exacerbar las tendencias suicidas.

Un estudio sobre el tratamiento profiláctico con Ludiomil para la depresión unipolar indicó un aumento de la conducta suicida en el grupo tratado. Se ha informado que Ludiomil es comparable a otros antidepresivos en cuanto a sobredosis mortales. Es necesario supervisar cuidadosamente al paciente durante todas las fases del tratamiento. Todos los pacientes tratados con Ludiomil para cualquier indicación deben ser objeto de una estrecha vigilancia para detectar un recrudecimiento clínico, tendencias suicidas y otros síntomas psiquiátricos, particularmente durante la fase inicial del tratamiento y cada vez que se modifique la dosis.

En estos pacientes debe considerarse la modificación del régimen terapéutico y posiblemente la suspensión del medicamento, sobre todo si tales alteraciones son graves, de inicio brusco y no formaban parte de los síntomas. Se debe alertar a las familias y a los cuidadores de los adultos y niños tratados con antidepresivos para indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas sobre la necesidad de vigilar la aparición de otros síntomas psiquiátricos, así como de suicidad, y que señalen tales síntomas inmediatamente a los médicos. Para reducir el riesgo de sobredosis, debe prescribirse la dosis más baja de Ludiomil que permita un tratamiento adecuado del paciente.

- **Convulsiones:**

Se han notificado casos raros de convulsiones en pacientes sin antecedentes convulsivos que recibieron dosis terapéuticas de Ludiomil. En algunos casos concurrían otros factores de confusión, por ejemplo, una comedición reductora del umbral convulsivo. El riesgo de que se produzcan convulsiones puede aumentar con la coadministración de antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona, cuando la coadministración

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



de benzodiacepinas se interrumpe de forma brusca o cuando se aumenta rápidamente la dosis de Ludiomil sobrepasando la posología recomendada. Si bien no ha podido establecerse una relación de causa y efecto, el riesgo de convulsiones puede reducirse tomando las siguientes medidas: Usar dosis iniciales bajas, mantener la posología inicial durante dos semanas para luego aumentarla poco a poco, administrar la dosis de mantenimiento más baja que sea eficaz, evitar la administración simultánea de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. fenotiazinas, risperidona) o ajustar su dosis cuidadosamente, y no reducir rápidamente la dosis de benzodiacepinas. Si Ludiomil se administra junto con un tratamiento electroconvulsivo, debe preverse una supervisión estricta.

- **Trastornos cardíacos y vasculares:**

Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos producen arritmias cardíacas, taquicardia sinusal y una prolongación del tiempo de conducción. En los pacientes tratados con Ludiomil, muy raras veces se ha observado taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), aunque algunos de estos casos han sido mortales. Se requiere cautela en los pacientes de edad avanzada o con cardiopatías, como por ejemplo antecedentes de infarto de miocardio, arritmias o cardiopatía isquémica. En tales pacientes está indicada la supervisión de la función cardíaca, incluido el ECG, sobre todo si el tratamiento es prolongado. En los pacientes propensos a hipotensión ortostática es necesario medir regularmente la tensión arterial.

- **Otros efectos psiquiátricos:**

En algunos casos se ha observado una activación de la psicosis en pacientes esquizofrénicos que recibían antidepresivos tricíclicos, y puede que suceda lo mismo con Ludiomil. También se han registrado episodios hipomaniacos o maniacos en pacientes con trastornos bipolares que recibían antidepresivos tricíclicos durante una fase depresiva. En tales casos podría ser necesario reducir la dosis de Ludiomil o suspender el tratamiento y administrar un antipsicótico. La administración simultánea de Ludiomil y antipsicóticos (p.ej. fenotiazinas, risperidona) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de maprotilina, una disminución del umbral convulsivo y convulsiones. La asociación con la tioridazina, un inhibidor de la CYP2D6, puede originar una intensa arritmia cardíaca. Por consiguiente, puede ser necesario ajustar la dosis. En pacientes predispuestos y de edad avanzada, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar psicosis (delirantes) farmacógenas, sobre todo durante la noche. Estas desaparecen en unos cuantos días después de la suspensión del tratamiento.

- Hipoglucemia:

Debe tenerse en cuenta que puede producirse hipoglucemia en los pacientes que reciben un tratamiento simultáneo con Ludiomil e insulina o sulfonilúreas orales. Los pacientes diabéticos deben controlar estrechamente su glucemia al iniciar o interrumpir el tratamiento con Ludiomil.

- Recuento leucocítico:

Aunque con Ludiomil sólo se han notificado casos aislados de alteración del recuento de leucocitos, es preciso efectuar periódicamente recuentos sanguíneos y vigilar la aparición de síntomas como fiebre y dolor de garganta, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento. Lo mismo se recomienda durante el tratamiento prolongado.

- Anestesia:

Antes de una anestesia general o local, debe informarse al anestesista que el paciente está tomando Ludiomil. Es más seguro continuar el tratamiento para evitar trastornos debidos a su interrupción antes de la cirugía.

- Poblaciones especiales y tratamiento a largo plazo:

Durante el tratamiento a largo plazo es aconsejable vigilar las funciones hepática y renal. Se recomienda cautela en personas con antecedentes de hipertensión intraocular, intenso estreñimiento crónico o antecedentes de retención de orina, especialmente en presencia de hipertrofia prostática.

Los antidepresivos tricíclicos pueden ocasionar íleo adinámico, sobre todo en pacientes de edad avanzada u hospitalizados. En caso de estreñimiento se deben tomar medidas apropiadas.

Se recomienda precaución en los pacientes con hipertiroidismo o que reciben preparados a base de hormonas tiroideas ya que podrían aumentar los efectos adversos cardíacos.

Se ha notificado un aumento de las caries durante el tratamiento prolongado con antidepresivos. Conviene, pues, efectuar controles odontológicos periódicos durante los tratamientos prolongados. La disminución del lagrimeo y la acumulación relativa de secreción mucosa asociadas con las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos, pueden dañar el epitelio corneal en los pacientes que utilizan lentes de contacto.

- Suspensión del tratamiento:

Debe evitarse la retirada repentina del medicamento o la reducción brusca de la dosis debido al riesgo de reacciones adversas. Si se ha tomado la

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



decisión de suspender el tratamiento, el medicamento debe retirarse progresivamente tan rápidamente como sea posible, teniendo en cuenta que la suspensión brusca puede conllevar ciertos síntomas.

- **Lactosa**

Como los comprimidos recubiertos con película Ludiomil contienen lactosa monohidrato, no deben tomarlos los pacientes con los siguientes trastornos hereditarios raros: intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa, malabsorción de glucosa y galactosa.

Adicionalmente, la Sala recomienda no aceptar el inserto por cuanto incluye indicaciones no aprobadas, ni clasificadas internacionalmente. La única indicación autorizada en el registro sanitario es como antidepresivo.

**3.4.5. INHIBACE® TABLETAS 5 mg
INHIBACE® TABLETAS 2.5 mg**

Expediente : 36654 / 36653
Radicado : 12005276
Fecha : 2012/01/26
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada tableta lacada contiene cilazapril 5 mg.
Cada tableta lacada contiene cilazapril 2.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Hipertensión esencial e insuficiencia cardiaca congestiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, embarazo, pacientes con ascitis. Adminístrese con precaución en pacientes con hipovolemia o hiponatremia, falla cardiaca congestiva, cirrosis hepática y disfunción renal en la cual durante el tratamiento deben controlarse los niveles séricos de potasio. Durante la lactancia y en niños menores de 12 años.

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 contraindicaciones.
- Información para prescribir corresponde a la versión de julio de 2007.

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



Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, embarazo, pacientes con ascitis, adminístrese con precaución en pacientes con hipovolemia o hiponatremia, falla cardíaca congestiva, cirrosis hepática y disfunción renal en la cual durante el tratamiento deben controlarse los niveles séricos de potasio, durante la lactancia y en niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias: Al igual que otros IECA, Inhibace debe usarse con precaución en pacientes con estenosis aórtica o con obstrucción infundibular.

Insuficiencia hepática: Los pacientes que reciban IECA y sufran ictericia o una elevación notable de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con IECA y someterse al seguimiento médico adecuado.

Neutrocitopenia: Se han notificado casos raros de neutrocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con IECA. Se planteará el control periódico del recuento de leucocitos en pacientes que sufran enfermedades del tejido conjuntivo con afectación vascular y renal, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia, o en pacientes que reciban tratamiento inmunosupresor, especialmente cuando presenten también insuficiencia renal.

Hipotensión sintomática: En ocasiones, se ha producido hipotensión sintomática con el tratamiento con IECA, en particular en pacientes con hiponatremia o hipovolemia relacionadas con trastornos como vómitos o diarrea, tratamiento previo con diuréticos, dieta hiposódica o después de la diálisis.

La hipotensión aguda debe tratarse poniendo al paciente en reposo en decúbito supino, y puede ser preciso instaurar una infusión de solución fisiológica o de expansores del volumen. Después de restaurar la volemia, puede continuarse el tratamiento con Inhibace. No obstante, si persistieran los síntomas, se reducirá la dosis o se suspenderá el fármaco.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pueden sufrir una reducción pronunciada de la tensión arterial como respuesta a los IECA.

Potasio sérico: La administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio puede causar un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, si estuviera indicado el uso concomitante de tales fármacos, se deberá reducir su

dosis cuando se comience el tratamiento con Inhibace, y se controlará estrictamente la potasemia y la función renal.

Diabetes: La administración de IECA en pacientes con diabetes puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes o de la insulina.

Cirugía y anestesia: El uso de IECA en combinación con anestésicos que también tienen efectos hipotensores puede causar hipotensión arterial. Si eso ocurriera, está indicada la expansión del volumen por medio de una infusión intravenosa o, en caso de respuesta insuficiente a estas medidas, la infusión de angiotensina II.

Hipersensibilidad y edema angioneurótico: Se han registrado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con IECA.

Hemodiálisis y anafilaxia: Aunque no se ha demostrado definitivamente cuál es el mecanismo implicado, existen pruebas clínicas de que la hemodiálisis o la hemofiltración con membranas de alto flujo de metalilsulfato de poliacrilonitrilo (por ejemplo, AN69) o la aféresis de LDL, si se realizan en pacientes que reciben tratamiento con IECA (el cilazapril inclusive), pueden provocar anafilaxia o reacciones anafilactoides, incluido el choque potencialmente mortal. Por consiguiente, los procedimientos mencionados se evitarán en tales pacientes.

Las reacciones anafilácticas también pueden afectar a pacientes que se someten a tratamiento de desensibilización con veneno de avispa o abeja mientras toman un IECA. Por tanto, se interrumpirá la administración de cilazapril antes de iniciar el tratamiento de desensibilización. En esta situación, no debe sustituirse el cilazapril por un betabloqueante.

Los pacientes que presentan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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:

- **La modificación de contraindicaciones.**
- **La Información para prescribir corresponde a la versión de julio de 2007.**

Nuevas Contraindicaciones:

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



Hipersensibilidad al medicamento o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, embarazo, pacientes con ascitis, adminístrese con precaución en pacientes con hipovolemia o hiponatremia, falla cardíaca congestiva, cirrosis hepática y disfunción renal en la cual durante el tratamiento deben controlarse los niveles séricos de potasio, durante la lactancia y en niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias: Al igual que otros IECA, Inhibace debe usarse con precaución en pacientes con estenosis aórtica o con obstrucción infundibular.

Insuficiencia hepática: Los pacientes que reciban IECA y sufran ictericia o una elevación notable de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con IECA y someterse al seguimiento médico adecuado.

Neutrocitopenia: Se han notificado casos raros de neutrocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con IECA. Se planteará el control periódico del recuento de leucocitos en pacientes que sufran enfermedades del tejido conjuntivo con afectación vascular y renal, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia, o en pacientes que reciban tratamiento inmunosupresor, especialmente cuando presenten también insuficiencia renal.

Hipotensión sintomática: En ocasiones, se ha producido hipotensión sintomática con el tratamiento con IECA, en particular en pacientes con hiponatremia o hipovolemia relacionadas con trastornos como vómitos o diarrea, tratamiento previo con diuréticos, dieta hiposódica o después de la diálisis.

La hipotensión aguda debe tratarse poniendo al paciente en reposo en decúbito supino, y puede ser preciso instaurar una infusión de solución fisiológica o de expansores del volumen. Después de restaurar la volemia, puede continuarse el tratamiento con Inhibace. No obstante, si persistieran los síntomas, se reducirá la dosis o se suspenderá el fármaco.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pueden sufrir una reducción pronunciada de la tensión arterial como respuesta a los IECA.

Potasio sérico: La administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio puede causar un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, si estuviera indicado el uso concomitante de tales fármacos, se deberá reducir su dosis cuando se comience el tratamiento

con Inhibace, y se controlará estrictamente la potasemia y la función renal.

Diabetes: La administración de IECA en pacientes con diabetes puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes o de la insulina.

Cirugía y anestesia: El uso de IECA en combinación con anestésicos que también tienen efectos hipotensores puede causar hipotensión arterial. Si eso ocurriera, está indicada la expansión del volumen por medio de una infusión intravenosa o, en caso de respuesta insuficiente a estas medidas, la infusión de angiotensina II.

Hipersensibilidad y edema angioneurótico: Se han registrado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con IECA.

Hemodiálisis y anafilaxia: Aunque no se ha demostrado definitivamente cuál es el mecanismo implicado, existen pruebas clínicas de que la hemodiálisis o la hemofiltración con membranas de alto flujo de metalilsulfato de poliacrilonitrilo (por ejemplo, AN69) o la aféresis de LDL, si se realizan en pacientes que reciben tratamiento con IECA (el cilazapril inclusive), pueden provocar anafilaxia o reacciones anafilactoides, incluido el choque potencialmente mortal. Por consiguiente, los procedimientos mencionados se evitarán en tales pacientes.

Las reacciones anafilácticas también pueden afectar a pacientes que se someten a tratamiento de desensibilización con veneno de avispa o abeja mientras toman un IECA. Por tanto, se interrumpirá la administración de cilazapril antes de iniciar el tratamiento de desensibilización. En esta situación, no debe sustituirse el cilazapril por un betabloqueante.

Los pacientes que presentan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

3.4.6. RASILEZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 150mg
RASILEZ COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 300 mg

Expediente : 19983151 / 19983150
Radicado : 12006160
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

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





Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 150 mg.

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 300 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

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

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Información básica para prescripción: 2012-PSB/GLC-0516-e de 13 de enero de 2012.
- Declaración sucinta: 2012-PSB/GLC-0516-e de 13 de enero de 2012.
- Prospecto internacional: 2012-PSB/GLC-0516-e de 13 de enero.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Uso concomitante de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Embarazo:

El aliskireno no fue teratógeno en estudios convencionales con animales, ni ejerció efectos asociados al tratamiento en el estudio del desarrollo prenatal realizado en ratas. Sin embargo, otros fármacos que ejercen un efecto directo sobre el sistema renino-angiotensínico (SRA) han sido vinculados con malformaciones fetales graves y muerte neonatal. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda utilizar el aliskireno durante la gestación, ni en las mujeres que pretendan quedarse embarazadas. Los facultativos que prescriban un fármaco que actúe en el sistema renino-angiotensínico deben advertir a las mujeres en edad de procrear del riesgo de utilizar dichos fármacos durante el embarazo. Si se confirmara el embarazo, se interrumpirá cuanto antes la administración de Rasilez.

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



- Pacientes con hiponatremia o hipovolemia:

Tras iniciar el tratamiento con Rasilez, puede sobrevenir una hipotensión sintomática en pacientes que presentan hiponatremia o hipovolemia pronunciada (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos). Dicha situación debe corregirse antes de administrar Rasilez o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

- Pacientes con insuficiencia renal pre-existente:

En los estudios clínicos, no se ha estudiado Rasilez en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ en las mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ en los varones o filtración glomerular estimada $< 30 \text{ mL/min}$), como tampoco en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal.

El uso de aliskireno solo o concomitantemente con otro agente que actúa en el SRA no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ mL/min}$).

- Pacientes con estenosis de la arteria renal:

No hay datos disponibles sobre el uso de Rasilez en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en el caso de pacientes con un solo riñón. Como otros medicamentos que afectan la SRA pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, lo que deberá tenerse en cuenta en estos pacientes.

- Riesgo de disfunción renal/ cambios en los electrolitos séricos:

Como con otros medicamentos que actúan en el SRA, el aliskireno puede aumentar la concentración de potasio, creatinina sérica y el nitrógeno de urea en sangre. El aumento de la concentración sérica de potasio puede ser exacerbado por el uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o el uso de AINEs. Los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de padecer hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

Puede ocurrir un empeoramiento de la función renal en pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan en el SRA y AINEs concomitantemente, o en aquellos con antecedentes de enfermedad renal preexistente, diabetes mellitus o con otras condiciones que predisponen a la disfunción renal tales como hipovolemia, insuficiencia cardíaca o enfermedad en el hígado.

Se recomienda mantener una estrecha vigilancia, tanto al inicio del tratamiento con Rasilez y mantener un seguimiento periódico posterior al inicio del tratamiento, de los electrolitos séricos (potasio) para detectar posibles descompensaciones.

- Uso concomitante con ciclosporina A o itraconazol:

No se recomienda el uso simultáneo de aliskireno (Rasilez) con ciclosporina A o itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (gpP).

- Angioedema:

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los estudios clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con placebo o con hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir, declaración sucinta y prospecto internacional, la información relacionada con efectos adversos en estudios post comercialización (complicaciones cerebro vasculares y renales) y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.7. RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 150/12,5 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 150/25 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 300/12,5 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA 300/25 mg

Expediente : 19993057 / 19993061 / 19993059 / 19993060
Radicado : 12006141
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 150 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg

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



- Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 150 mg, hidroclorotiazida 25 mg
- Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 300 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg
- Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno equivalente a aliskireno 300 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: Tabletas cubiertas con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aliskireno, la hidroclorotiazida, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez® HCT. Debido a la hidroclorotiazida, está contraindicado el producto durante el embarazo y en caso de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. Menores de 18 años.

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 contraindicaciones.
- Prospecto Internacional: 2012-PSB/GLC-0517-e de 13 de enero de 2012.
- Información Básica para Prescripción: 2012-PSB/GLC-0517-e de 13 de enero de 2012.
- Declaración Sucinta: 2012-PSB/GLC-0517-e de 13 de enero de 2012.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez HCT.
- Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.
- Uso simultáneo del aliskireno con ARA o IECA en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de disfunción renal/alteraciones de los electrolitos plasmáticos:

La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el sistema renino-angiotensínico (RAS) indica que el aliskireno puede aumentar concentración de la creatinina, potasio y el nitrógeno de urea en sangre. El aumento de la

concentración sérica de potasio puede ser exacerbado por el uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o el uso de AINEs.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de presentar hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

Puede ocurrir un empeoramiento de la función renal en pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan en el SRA y AINEs concomitantemente, o en aquellos con antecedentes de enfermedad renal preexistente, diabetes mellitus o con otras condiciones que predisponen a la disfunción renal tales como hipovolemia, insuficiencia cardíaca o enfermedad en el hígado.

De acuerdo con la práctica médica habitual, se recomienda una estrecha vigilancia de los electrolitos séricos para detectar posibles alteraciones (potasio) al inicio y periódicamente con el tratamiento con Rasilez HCT.

Se debe tener precaución al administrar simultáneamente suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de aumentar la concentración de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar un nuevo inicio de hipopotasemia o agravar la hipopotasemia existente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro cardíaco de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, parálisis o una alteración del ECG), es necesario retirar Rasilez HCT. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario controlar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente las cifras de potasio.

La angiotensina II es un intermediario en la relación renina-aldosterona, de modo que la coadministración de aliskireno produce una reducción del potasio plasmático menos pronunciada que la que se observa en una monoterapia con hidroclorotiazida.

Los diuréticos tiazídicos pueden provocar un nuevo inicio de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, debilidad, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.

- Pacientes con insuficiencia renal pre-existente:

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



No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada ($GFR \geq 30$ mL/min). El uso de Rasilez HCT solo o concomitantemente con otro agente que actúe en el SRA, no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave ($TFG < 30$ mL / min).

- Pacientes con estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilez HCT en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en el caso de pacientes con un solo riñón.

Como otros medicamentos que afectan el SRA, la úrea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral pueden aumentar, por lo cual se debe tener precaución en estos pacientes.

- Pacientes con hiponatremia o hipovolemia:

En los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) puede sobrevenir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez HCT. Dicha situación debe corregirse antes de administrar Rasilez HCT o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Debido a la hidroclorotiazida, Rasilez HCT debe usarse con especial cuidado en los pacientes con disfunción hepática grave.

- Lupus eritematoso sistémico:

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

- Otras alteraciones metabólicas:

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último y puede provocar

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



hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.

Las tiazidas reducen la eliminación urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que la hidroclorotiazida acrecienta las concentraciones séricas de calcio debe usarse con precaución en los pacientes con hipercalcemia. La hipercalcemia pronunciada que no responda a la retirada de una tiazida o que sea ≥ 12 mg/dL puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.

En algunos pacientes que recibían tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. En caso de hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

- General:

Es más probable que las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida se produzcan en los pacientes alérgicos y asmáticos.

- Ciclosporina o itraconazol:

No se recomienda usar simultáneamente el aliskireno con la ciclosporina itraconazol, que es un inhibidor muy potente de la glucoproteína P .

- Angioedema:

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los estudios clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con placebo o con hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

- Glaucoma agudo de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son el comienzo brusco de una menor agudeza visual o el dolor ocular y ocurren generalmente en las primeras horas o la primera semana de tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo estrecho, si no se trata, puede conducir a la ceguera permanente.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Si la presión intraocular permanece descontrolada hay que considerar la posibilidad de administrar un tratamiento médico o quirúrgico sin demora. Entre los factores de riesgo de desarrollo del glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir, declaración sucinta y prospecto internacional, la información relacionada con efectos adversos en estudios post comercialización (complicaciones cerebro vasculares y renales) y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.8. RASIVAL® 150/160 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
RASIVAL® 300/320 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 20034174 / 20034177
Radicado : 12006145
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene hemifumarato de aliskireno 150 mg y valsartán 160 mg.

Cada comprimido contiene hemifumarato de aliskireno 300 mg y valsartán 320 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Rasival® está indicado en el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuando no sea posible regular su tensión arterial con un solo fármaco. Rasival® está indicado como tratamiento sustitutivo en los pacientes que ya estén recibiendo dosis equivalentes de aliskireno y de valsartán en comprimidos independientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al aliskireno, a valsartán ó a cualquiera de los excipientes. Embarazo.

Advertencias y precauciones: No debe utilizarse en mujeres que tengan planificado quedar embarazadas y durante la lactancia. Riesgo de hipotensión

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



en pacientes hiponatémicos o hipovolémicos. Se aconseja cautela a la hora de administrar Rasival® a pacientes con estenosis de la arteria renal o con difusión renal moderada o grave y a pacientes con trastornos obstructivos biliares. Riesgo de aumento de la concentración sérica de potasio (se aconseja su vigilancia). No se recomienda su utilización si el paciente recibe ciclosporina. No se recomienda en los pacientes menores de 18 años de edad.

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 contraindicaciones.
- Prospecto internacional (inserto) número de referencia 2011-PSB/GLC-0431-s, fechado 05 de julio de 2011.
- Declaración sucinta número de referencia 2011-PSB/GLC-0431-s, fechado 05 de julio de 2011.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al aliskireno, el valsartán o a cualquiera de los excipientes.

El valsartán está contraindicado durante el embarazo, de modo que Rasival también lo está.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Hiponatremia o hipovolemia:

Los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico (SRA) está activado, como los pacientes marcadamente hipovolémicos o hiponatémicos (por ejemplo, si reciben dosis elevadas de diuréticos), pueden padecer hipotensión sintomática. La hipovolemia o hiponatremia debe corregirse antes de administrar Rasival, o bien se ha de iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. Rara vez (<0,5%) se ha observado hipotensión sintomática en los pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasival en los ensayos comparativos.

- Alteraciones de electrolitos séricos

El aliskireno y el valsartán actúan en el sistema renino-angiotensínico (SRA). La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el SRA indica que puede aumentar la concentración sérica de potasio. Como se hace en la práctica médica, se aconseja la determinación periódica de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos, especialmente en los pacientes propensos a la hiperpotasemia, como los que padecen de disfunción renal.

Se recomienda precaución cuando se coadministran suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio.

- Disfunción renal:

No se ha estudiado Rasival en pacientes hipertensos afectados de disfunción renal grave (filtración glomerular estimada <30 mL/min) o con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vascularrenal, y solo se dispone de escasos datos en pacientes con disfunción renal moderada (30 mL/min $<$ filtración glomerular estimada <60 mL/min). Como no se dispone de información, se ha de tener cuidado a la hora de administrar Rasival a pacientes con disfunción renal grave.

- Estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Rasival en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón. Otros fármacos que afectan el SRA pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario obrar con prudencia en estos pacientes.

- Disfunción hepática

Valsartán

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como la mayor parte de valsartán se elimina inalterado en la bilis y dado que la depuración de este fármaco es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares, se debe tener un cuidado especial al administrar valsartán a estos pacientes.

- Insuficiencia cardíaca y posinfarto de miocardio

Valsartán

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del SRA, el tratamiento con inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina ha provocado oliguria o azoemia progresiva, así como (raras veces) insuficiencia renal aguda o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente un análisis de la función renal.

- Uso concomitante con la ciclosporina A o el itraconazol

No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con la ciclosporina o el itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P

- Angioedema

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir, declaración sucinta y prospecto internacional, la información relacionada con efectos adversos en estudios post comercialización (complicaciones cerebro vasculares y renales) y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.9. RASILAMLO® HCT 150/5/12.5 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
RASILAMLO® HCT 300/5/25 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
RASILAMLO® HCT 300/10/12.5 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
RASILAMLO® HCT 300/10/25 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR
RASILAMLO® HCT 300/5/12.5 mg COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 20037429 / 20037336 / 20037338 / 20037333 / 20031289
Radicado : 12006139
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 150 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

Cada tableta recubierta contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg.

Cada tableta recubierta contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

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



Cada tableta recubierta contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg, hidroclorotiazida 25 mg.

Cada tableta recubierta contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión. Indicado como tratamiento inicial de pacientes hipertensos que probablemente necesiten varios fármacos para controlar la tensión arterial. Indicado en pacientes cuya tensión arterial no se controla suficientemente con la monoterapia. Indicado como tratamiento de sustitución en pacientes que ya están recibiendo aliskireno y amlodipino en las mismas dosis mediante comprimidos por separado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los componentes de este producto o a las dihidropiridinas.

Advertencias y precauciones: No utilizar en mujeres embarazadas, que estén planeando en quedar embarazadas o que estén amamantando. O riesgos de hipertensión en pacientes con hiponatremia o hipovolemia. O se recomienda precaución cuando se administre rasilamlo a pacientes con disfunción renal grave o disfunción hepática, o que padezcan estenosis aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva. O no hay experiencia en pacientes con estenosis de la arteria renal. O no debe utilizarse en pacientes tratados con ciclosporina o con itraconazol. O no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

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 contraindicaciones.
- Unificación de precauciones y advertencias.
- Prospecto Internacional: 2012-PSB/GLC-0519-e de 13 de enero de 2012.
- Declaración sucinta: 2012-PSB/GLC-0519-e de 13 de enero de 2012.

Nuevas Contraindicaciones: Rasilamlo HCT está contraindicado durante la gestación y en caso de anuria o de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Rasilamlo HCT u a otros derivados de la sulfonamida.

Uso simultáneo de Rasilamlo HCT con ARA o IECA en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de disfunción renal o de alteración de los electrolitos séricos:

La experiencia adquirida durante el uso de otras sustancias que afectan al sistema renino-angiotensínico (SRA) indica que el aliskireno puede aumentar la concentración de potasio, creatinina sérica y urea en sangre. Los aumentos del potasio sérico pueden acentuarse debido al uso simultáneo de otras sustancias que actúan sobre el SRA o al uso de AINE.

Los pacientes con diabetes mellitus corren un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

De conformidad con el ejercicio convencional de la medicina, al inicio del tratamiento con Rasilamlo HCT y periódicamente durante el mismo se aconseja la supervisión estrecha de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios de electrolitos (como el potasio).

Cabe la posibilidad de agravamiento de la función renal en los pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan sobre el SRA o AINE de forma simultánea, o en los pacientes con enfermedad renal preexistente, con diabetes mellitus o con otros trastornos predisponentes a la disfunción renal, como la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca o una hepatopatía.

Los diuréticos tiazídicos pueden desencadenar una hipopotasemia o agravar la hipopotasemia existente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con cautela en los pacientes con trastornos asociados a una pérdida acrecentada de potasio, como las nefropatías con pérdida de sal y el deterioro cardíaco de la función renal. Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (como debilidad muscular, parálisis o una alteración del ECG), es necesario retirar Rasilamlo HCT. Se recomienda corregir la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes de comenzar la administración de una tiazida. Es necesario controlar de forma periódica las concentraciones séricas de potasio y magnesio. En todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos se debe vigilar el desequilibrio hidroelectrolítico, especialmente las cifras de potasio.

La angiotensina II es un compuesto intermedio en la vía de la renina-aldosterona, de modo que al coadministrar aliskireno la reducción del potasio sérico es menos pronunciada que la que se observa con la hidroclorotiazida sola.

Los diuréticos tiazídicos pueden provocar un nuevo inicio de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia existente. Se han descrito casos aislados de hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos

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



(náuseas, debilidad, desorientación progresiva, apatía). Se recomienda la vigilancia periódica de las concentraciones séricas de sodio.

- Pacientes hiponatémicos o hipovolémicos:

En los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) puede sobrevenir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilamlo HCT. Rasilamlo HCT debe utilizarse únicamente después de haber corregido cualquier hipovolemia o hiponatremia preexistente, o bien el tratamiento debe instaurarse bajo estrecha supervisión médica.

En los pacientes con hipertensión no complicada que han recibido Rasilamlo HCT en ensayos comparativos breves, la incidencia de hipotensión ha sido baja (0,3%).

- Pacientes con disfunción renal preexistente:

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada ($FG \geq 30$ mL/min). No se recomienda el uso de Rasilamlo HCT en los pacientes con disfunción renal grave ($FG < 30$ mL/min).

No se recomienda el uso de aliskireno, solo o asociado a otro fármaco que actúe sobre el SRA, en los pacientes con disfunción renal grave ($FG < 30$ mL/min).

- Pacientes con estenosis de la arteria renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilamlo HCT en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en el único riñón.

Otros fármacos que afectan al SRA pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario tener prudencia en estos pacientes.

- Pacientes con disfunción hepática:

El amlodipino sufre un intenso metabolismo en el hígado. Debido a la hidroclorotiazida y al amlodipino, se debe tener una especial precaución a la hora de administrar Rasilamlo HCT a pacientes con disfunción hepática grave.

- Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Como todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipino a pacientes que sufren de estenosis de las válvulas aórtica o mitral o de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca:

En general, los antagonistas del calcio, como el amlodipino, deben utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

- Pacientes con infarto agudo de miocardio:

Cuando se inicia un tratamiento con amlodipino o se aumenta la dosis de éste puede ocurrir un agravamiento de la angina de pecho y del infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que padecen una arteriopatía coronaria obstructiva grave.

- Lupus eritematoso sistémico:

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden agravar o activar el lupus eritematoso sistémico.

- Otros trastornos metabólicos:

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y aumentar las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos.

Como otros diuréticos, la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico debido a la menor depuración de este último y puede provocar hiperuricemia o agravarla y desencadenar una crisis de gota en los pacientes propensos.

Las tiazidas reducen la eliminación urinaria de calcio y pueden aumentar ligeramente el calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. La hidroclorotiazida debe usarse con precaución en los pacientes con hipercalcemia dado que existe la posibilidad de que aumente las concentraciones séricas de calcio. La hipercalcemia pronunciada que no responda a la retirada de una tiazida o que sea ≥ 12 mg/dL puede ser una manifestación de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.

En algunos pacientes que recibían tratamiento prolongado con una tiazida se han observado alteraciones patológicas de las glándulas paratiroides cuando el paciente presentaba hipercalcemia e hipofosfatemia. En caso de hipercalcemia, es necesario esclarecer el diagnóstico.

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



- Generales:

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más probables en los pacientes alérgicos y asmáticos.

- Uso concomitante con la ciclosporina A o el itraconazol :

No se recomienda el uso simultáneo de aliskireno con la ciclosporina A o el itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (Pgp), véase el apartado interacciones.

- Angioedema:

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

- Glaucoma agudo de ángulo estrecho:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que produce miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Sus síntomas son el comienzo brusco de una menor agudeza visual o el dolor ocular y ocurren generalmente en las primeras horas o la primera semana de tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede conducir a la ceguera permanente.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Si la presión intraocular permanece descontrolada hay que considerar la posibilidad de administrar un tratamiento médico o quirúrgico sin demora. Entre los factores de riesgo de desarrollo del glaucoma agudo de ángulo estrecho figuran los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir, declaración sucinta y prospecto internacional, la información relacionada con efectos adversos en estudios post comercialización (complicaciones cerebro vasculares y renales) y reenviar el documento para su evaluación.



3.4.10. RASILAMLO® 150 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
RASILAMLO® 150 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
RASILAMLO® 300 mg/5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
RASILAMLO® 300 mg/10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20025950 / 20035904 / 20035898 / 20035900
Radicado : 12006147
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 150 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg.

Cada comprimido recubierto contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 150 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg.

Cada comprimido recubierto contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg.

Cada comprimido recubierto contiene aliskireno hemifumarato equivalente a aliskireno base 300 mg, amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 10 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión. Indicado como tratamiento inicial de pacientes hipertensos que probablemente necesiten varios fármacos para controlar la tensión arterial. Indicado en pacientes cuya tensión arterial no se controla suficientemente con la monoterapia. Indicado como tratamiento de sustitución en pacientes que ya están recibiendo aliskireno y amlodipino en las mismas dosis mediante comprimidos por separado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a los componentes de este producto o a las dihidropiridinas.

Advertencias y precauciones:

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



- No utilizar en mujeres embarazadas, que estén planeando en quedar embarazadas o que estén amamantando.
- Riesgos de hipertensión en pacientes con hiponatremia o hipovolemia.
- Se recomienda precaución cuando se administre rasilamlo a pacientes con disfunción renal grave o disfunción hepática, o que padezcan estenosis aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- No hay experiencia en pacientes con estenosis de la arteria renal.
- No debe utilizarse en pacientes tratados con ciclosporina o con itraconazol.
- No se recomienda en pacientes menores de 18 años.

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 Contraindicaciones.
- Unificación de Precauciones y Advertencias.
- Información Básica para Prescripción: 2012-PSB/GLC-0518-e de 13 de enero de 2012.
- Declaración Sucinta: 2012-PSB/GLC-0518-e de 13 de enero de 2012.
- Prospecto Internacional: 2012-PSB/GLC-0518-e de 13 de enero de 2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los excipientes de Rasilamlo.

El uso concomitante de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está contraindicado.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Embarazo:

No se dispone de información suficiente acerca del uso de aliskireno en las gestantes. El aliskireno no fue teratógeno en las ratas ni en los conejos, pero otras sustancias que actúan directamente sobre el sistema renino-angiotensínico se han asociado a malformaciones fetales graves y muerte neonatal. Como con cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRA, no debe utilizarse el aliskireno durante el embarazo ni en las mujeres que tengan planificado quedarse embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un medicamento con actividad sobre el SRA deben precaver a las mujeres fértiles contra el riesgo de utilizar dichos fármacos durante la gestación.

No se tiene experiencia de uso del amlodipino durante el embarazo. Los estudios en animales han revelado indicios de toxicidad para la función reproductora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Rasilamlo no debe usarse durante el embarazo ni en las mujeres que tengan planificado quedar embarazadas. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilamlo debe interrumpirse de inmediato.

- Pacientes con hiponatremia o hipovolemia:

En pacientes con un SRA activado, como los que tienen una acentuada hipovolemia o hiponatremia (por ejemplo, los que reciben altas dosis de diuréticos) puede producirse una hipotensión sintomática. Se debe corregir la hipovolemia o la hiponatremia antes de administrar Rasilamlo, o bien debe iniciarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

En los pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasilamlo en los estudios comparativos de corta duración, la incidencia de hipotensión fue baja (0.2%).

- Pacientes con alteración renal preexistente:

Rasilamlo no se ha estudiado en pacientes hipertensos con alteración de la función renal severa (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ en hombres y/o TFG estimada $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. El uso de Rasilamlo solo o concomitantemente con otro agente que actúa en la RAAS, no se recomienda en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (TFG $< 30 \text{ mL/min}$).

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con alteración de la función renal entre leve y moderada ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{FG} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

- Riesgo de disfunción renal / cambios en los electrolitos séricos:

Como con otros agentes que actúan en la SRA, el aliskireno puede aumentar el potasio, la creatinina y el nitrógeno de urea en sangre. El aumento de la concentración sérica de potasio puede ser exacerbado por el uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o con el uso de AINEs.

Los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de padecer hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

De acuerdo con la práctica médica habitual, se recomienda una estrecha vigilancia de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios

(potasio) al inicio del tratamiento con Rasilamlo y se deberá mantener un seguimiento periódico.

Puede ocurrir un empeoramiento de la función renal en pacientes que reciben aliskireno y otros agentes que actúan sobre el SRA ó AINEs concomitantemente, o en aquellos con antecedentes de enfermedad renal o con condiciones que predisponen a la disfunción renal.

- Pacientes con estenosis arterial renal:

No se dispone de información sobre el uso de Rasilamlo en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral o estenosis de la arteria a un solo riñón.

Debido a que otros medicamentos que afectan el SRA pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o unilateral, se debe de ejercer precaución en esta población de pacientes.

- Pacientes con alteración de la función hepática:

El Amlodipino es metabolizado extensamente por el hígado. Por consiguiente, se debe proceder con precaución especial al administrar Rasilamlo en pacientes con alteración de la función hepática.

- Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:

Como con todos los demás vasodilatadores, se debe tener especial precaución cuando se utiliza Amlodipino en pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica o mitral o de miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

- Pacientes con insuficiencia cardiaca:

En general, los antagonistas del calcio, entre ellos Amlodipino, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA)).

- Pacientes con infarto al miocardio agudo:

Puede desarrollarse un empeoramiento de la angina de pecho y del infarto al miocardio agudo después de iniciar o aumentar la dosis de amlodipino, en particular en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.

- Uso concomitante con la ciclosporina A o el itraconazol:

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



No se recomienda el uso simultáneo de aliskireno con ciclosporina o itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (gpP).

- Angioedema:

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskireno. No obstante, en los estudios clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir en la Información para prescribir, declaración sucinta y prospecto internacional, la información relacionada con efectos adversos en estudios post comercialización (complicaciones cerebro vasculares y renales) y reenviar el documento para su evaluación.

Adicionalmente el interesado debe corregir, en la información para prescribir, el término excipientes por componentes (*Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los excipientes de Rasilamlo.*)

**3.4.11. GEODON CÁPSULAS 40 mg
GEODON CÁPSULAS 80 mg**

Expediente : 19922144 / 19922147
Radicado : 12005496
Fecha : 2012/01/26
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato equivalente a ziprasidona 40 mg.

Cada cápsula contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato equivalente a ziprasidona 80 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Para el tratamiento de la esquizofrenia. Manía bipolar.

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



Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.

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 contraindicaciones.
- Información para Prescribir basada en CDS versión 9.0 de Diciembre 13 de 2011.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III.

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.

- La modificación contraindicaciones.
- La Información para Prescribir basada en CDS versión 9.0 de Diciembre 13 de 2011.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes. Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, incluyendo el Síndrome del QT prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases IA y III.

**3.4.12. SOLU- MEDROL® 500 mg
SOLU- MEDROL® DE 40 mg SOLUCIÓN**

Expediente : 29822 / 53896
Radicado : 12005499
Fecha : 2012/01/26
Interesado : Pfizer S.A.S

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





Composición:

Cada vial contiene: Metilprednisolona succinato sódico equivalente a metilprednisolona 500 mg.

Cada vial contiene: Metilprednisolona succinato sódico equivalente a metilprednisolona 40 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas. "Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros".

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

- Modificación Contraindicaciones.
- Información para Prescribir basada en CDS versión 4.0 de Octubre 31 de 2011.

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

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.

- La modificación Contraindicaciones.
- La Información para Prescribir basada en CDS versión 4.0 de Octubre 31 de 2011.

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



Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis graves, psicosis o antecedentes de las mismas. Administración intratecal. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

3.4.13. HANSAPLAST® PARCHE TÉRMICO LEON CON CAPSAICINA

Expediente : 19940177
Radicado : 12005098
Fecha : 2012/01/25
Interesado : Beiersdorf S.A.

Composición: Cada parche transdérmico contiene extracto cápsico equivalente a capsaicina 4,8 mg.

Forma farmacéutica: Transdérmicos

Indicaciones: Contrairritante y rubefaciente.

Contraindicaciones: Niños menores de doce años, piel irritada o escoriada, embarazo y lactancia.

Advertencias: No administrar por tiempo prolongado, ni exceder la dosis recomendada. Se recomienda usar un parche por día, no dejar por más de 24 horas y cambiar parche cada vez que se bañe. No aplique el parche sobre heridas abiertas y derrames sanguíneos. Mantenga este producto fuera del alcance de los niños. Se recomienda suspender el tratamiento en caso de escozor. Si observa alguna reacción desfavorable o persisten los síntomas suspenda su uso y consulte a su médico.

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



Nuevas contraindicaciones: Niños menores de doce años, piel irritada o escoriada, embarazo y lactancia, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Nuevas advertencias: No administrar por tiempo prolongado, ni exceder la dosis recomendada. Se recomienda usar un parche por día, no dejar por más de 24 horas y cambiar parche cada vez que se bañe. No aplique el parche sobre heridas abiertas y derrames sanguíneos. Mantenga este producto fuera del alcance de los niños. Se recomienda suspender el tratamiento en caso de escozor. Si observa alguna reacción desfavorable o persisten los síntomas suspenda su uso y consulte a su médico. Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas. Evite tratamientos adicionales con calor por medio de almohada eléctrica o de irradiación.

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

Nuevas contraindicaciones: Niños menores de doce años, piel irritada o escoriada, embarazo y lactancia, hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Nuevas advertencias: No administrar por tiempo prolongado, ni exceder la dosis recomendada. Se recomienda usar un parche por día, no dejar por más de 24 horas y cambiar parche cada vez que se bañe. No aplique el parche sobre heridas abiertas y derrames sanguíneos. Mantenga este producto fuera del alcance de los niños. Se recomienda suspender el tratamiento en caso de escozor. Si observa alguna reacción desfavorable o persisten los síntomas suspenda su uso y consulte a su médico. Evite el contacto con los ojos y membranas mucosas. Evite tratamientos adicionales con calor por medio de almohada eléctrica o de irradiación.

**3.4.14. VALCOTE ® ER 250 mg
VALCOTE ® ER 500 mg**

Expediente : 19944041/ 19919300
Radicado : 12004037
Fecha : 2012/01/23
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene divalproato sódico 250 mg.

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





Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene divalproato sódico 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Valcote ER 250 mg:

Epilepsia del tipo pequeño mal, tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar, manejo de la epilepsia, profilaxis de episodios de migraña.

Valcote ER 500 mg:

Manejo de la epilepsia, profilaxis de episodios de migraña, tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar.

Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea y en pancreatitis.

Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique. No exceder la dosis prescrita.

Precauciones: Deben hacerse evaluaciones periódicas de función hepática y las hematológicas. En caso de presentar pérdida del apetito, mareos, debilidad general, somnolencia o cualquier otro síntoma, consultar inmediatamente al médico. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias para acatar las recomendaciones del Acta No. 39 de 2011 numeral 3.6.11, para los productos de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas 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



- Hepatotoxicidad: Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática.
- Mujeres en edad reproductiva: El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- Defectos de nacimiento: Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.

Estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.

- Trombocitopenia: Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- Hiperamonemia y encefalopatía amonémica: Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- Hipotermia: Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica: Descontinuar uso.

Somnolencia especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional. Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

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

Nuevas Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Hepatotoxicidad:** Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática.

- **Mujeres en edad reproductiva:** El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- **Defectos de nacimiento:** Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.

Estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.

- **Trombocitopenia:** Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- **Hiperamonemia y encefalopatía amonémica:** Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- **Hipotermia:** Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- **Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica:** Descontinuar uso.

Somnolencia especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional.

Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

3.4.15. VALCOTE® 250 mg TABLETAS CON CUBIERTA ENTERICA VALCOTE® 500 mg TABLETAS

Expediente : 93689 / 104739
Radicado : 12004040
Fecha : 2012/01/23
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta con cubierta entérica contiene divalproato sódico 250 mg.

Cada tableta recubierta contiene divalproato sódico 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con película

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



Indicaciones: Tratamiento alternativo de la manía en la enfermedad bipolar, profilaxis de la migraña como alternativa en pacientes que no hayan respondido al tratamiento con beta bloqueadores y calcio antagonistas, deben hacer controles periódicos de función hepática tratamiento alternativo de crisis parciales simple de epilepsia.

Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea y en pancreatitis.

Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique. No exceder la dosis prescrita.

Precauciones: Deben hacerse evaluaciones periódicas de función hepática y las hematológicas. En caso de presentar pérdida del apetito, mareos, debilidad general, somnolencia o cualquier otro síntoma, consultar inmediatamente al médico. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de Contraindicaciones Precauciones y Advertencias para acatar las recomendaciones del Acta No. 39 de 2011 numeral 3.6.11, para los productos de la referencia.

Nuevas contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Hepatotoxicidad:** Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática
- **Mujeres en edad reproductiva:** El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- **Defectos de nacimiento:** Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.

- Estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.
- Trombocitopenia: Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- Hiperamonemia y encefalopatía amonémica: Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- Hipotermia: Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica: Descontinuar uso.

Somnolencia especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional. Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

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

Nuevas contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Hepatotoxicidad:** Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática
- **Mujeres en edad reproductiva:** El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- **Defectos de nacimiento:** Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.
- Estudios epidemiológicos han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.

- **Trombocitopenia:** Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- **Hiperamonemia y encefalopatía amonémica:** Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- **Hipotermia:** Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- **Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica:** Descontinuar uso.

Somnolencia especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional.

Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

3.4.16. VALCOTE 125 mg GRANULOS RECUBIERTOS EN CÁPSULAS

Expediente : 41190
Radicado : 12004038
Fecha : 2012/01/23
Interesado : Abbott Laboratories Colombia S.A.

Composición: Cada cápsulas de liberación retardada contiene divalproato sódico 125 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula con cubierta entérica

Indicaciones: Epilepsia del tipo pequeño mal.

Contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea y en pancreatitis.

Advertencias: Producto de uso delicado que sólo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique. No exceder la dosis prescrita.

Precauciones: Deben hacerse evaluaciones periódicas de función hepática y las hematológicas. En caso de presentar pérdida del apetito, mareos, debilidad general, somnolencia o cualquier otro síntoma, consultar inmediatamente al médico. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir

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



vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias para acatar las recomendaciones del Acta No. 39 de 2011 numeral 3.6.11, para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Hepatotoxicidad:** Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática
- **Mujeres en edad reproductiva:** El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- **Defectos de nacimiento:** Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.
- **Estudios epidemiológicos** han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.
- **Trombocitopenia:** Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- **Hiperamonemia y encefalopatía amonémica:** Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- **Hipotermia:** Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- **Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica:** Descontinuar uso.
- **Somnolencia** especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional.

Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.

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 modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias, para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones: No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y con alteraciones en el ciclo de la úrea o pancreatitis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Hepatotoxicidad:** Deben hacerse evaluaciones periódicas de la función hepática
- **Mujeres en edad reproductiva:** El médico tratante debe sopesar la relación riesgo/beneficio sobre su uso por los riesgos sobre el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.
- **Defectos de nacimiento:** Valproato puede causar daño fetal cuando es tomado durante el embarazo (defectos del tubo neural y otras anomalías estructurales). Retraso en el desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro autista.
- **Estudios epidemiológicos** han indicado que los niños expuestos al Valproato en útero tienen más bajas puntuaciones en pruebas cognitivas que los niños expuestos a otros antiepilépticos en útero.
- **Trombocitopenia:** Monitoreo del recuento de plaquetas y pruebas de coagulación.
- **Hiperamonemia y encefalopatía amonémica:** Medir los niveles de amonio en caso de letargia inexplicable, vómito o cambios en el estado mental.
- **Hipotermia:** Puede producirse también cuando se toma concomitantemente con Topiramato.
- **Reacción de Hipersensibilidad multiorgánica:** Descontinuar uso.
- **Somnolencia** especialmente en pacientes mayores. La dosis de Valproato debe ser aumentada gradualmente, con monitoreo de fluidos e ingesta nutricional.

Por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Puede potenciar otros depresores del sistema nervioso central.



**3.4.17. VALPROMID® 500 mg
VALPROMID® 200 mg**

Expediente : 19997455 / 19997453
Radicado : 12009805
Fecha : 2012/02/08
Interesado : Apolo Farma Ltda.

Composición:

Cada tableta con cubierta entérica contiene 500 mg de valproato de sodio.
Cada tableta con cubierta entérica contiene 200 mg de valproato de sodio.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones: Epilepsia: es utilizado como monoterapia y terapia adyuvante para el tratamiento de pacientes con convulsiones parciales complejas que se presenten ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de trastornos convulsivos. El valproato de sodio también está indicado como terapia única y adyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, y como terapia adyuvante en pacientes con múltiples tipos de trastornos convulsivos que incluyan ausencia.

Manía: está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. La seguridad y la eficacia del valproato de sodio para uso a largo plazo en la manía, es decir, más de tres semanas, no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados.

Migraña: está indicado en la profilaxis de la migraña como alternativo en pacientes que no hayan respondido al tratamiento con betabloqueadores y calcioantagonistas.

Contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central y producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 2 – 06/02/2012.

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



Nuevas contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central y producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Riesgo de bajas puntuaciones en pruebas cognitivas en niños cuyas madres toman este medicamento o productos relacionados con ácido valproico (anticonvulsivo) durante el embarazo.

Precauciones y advertencias: El valproato de sodio no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento. Pacientes que toman antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) aumentarán la depuración del valproato; debido a esto, la vigilancia de la concentración de antiepilépticos debe ser intensificada siempre que se aumenten o retiren antiepilépticos concomitantemente.

Los neonatos (dos primeros meses de vida) no poseen la capacidad adecuada para eliminar el valproato. Los niños entre tres meses y 10 años tienen una depuración 50% más alto que el adulto, expresado en peso corporal (mL/min/Kg.). La capacidad de los ancianos para eliminar valproato se ha mostrado reducida, comparada con adultos más jóvenes. Sólo se recomienda su uso en pacientes pediátricos de 10 años de edad o mayores, adultos y ancianos.

La enfermedad hepática deteriora la capacidad de eliminación de valproato. La excreción del valproato libre en pacientes renales se ha reportado ligeramente disminuida. Parece que no es necesario hacer ajuste de dosis. En la población pediátrica sólo se recomienda su uso en niños de 10 años de edad y mayores.

El valproato de sodio puede inhibir la capacidad de los glóbulos blancos (plaquetas) para unirse y cicatrizar una herida; por lo tanto, podría exagerar los efectos de otros medicamentos que inhiban asimismo las propiedades adhesivas de las plaquetas o el resto de procesos durante la cicatrización. Esto puede conducir al sangrado continuado de una herida. Dichos medicamentos incluyen el warfarin (Coumadin), heparina o heparin de bajo peso molecular (Lovenox), el grupo de las NSAID (fármacos no esteroidales anti-inflamatorios) como el ibuprofeno, naproxeno, indometacina, nabumetone, diclofenac, ketorolac y aspirina.

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:

- **La modificación de contraindicaciones.**

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



- El Inserto Versión 2 – 06/02/2012.

Nuevas contraindicaciones: Hepatopatías, embarazo y lactancia. El paciente debe someterse a evaluaciones hematológicas periódicas. Puede potenciar depresores del sistema nervioso central y producir somnolencia por lo tanto se debe evitar conducir vehículos y ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Riesgo de bajas puntuaciones en pruebas cognitivas en niños cuyas madres toman este medicamento o productos relacionados con ácido valproico (anticonvulsivo) durante el embarazo.

Precauciones y advertencias: El valproato de sodio no debe administrarse a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento.

Pacientes que toman antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) aumentaran la depuración del valproato; debido a esto, la vigilancia de la concentración de antiepilépticos debe ser intensificada siempre que se aumenten o retiren antiepilépticos concomitantemente.

Los neonatos (dos primeros meses de vida) no poseen la capacidad adecuada para eliminar el valproato. Los niños entre tres meses y 10 años tienen una depuración 50% más alto que el adulto, expresado en peso corporal (mL/min/Kg.). La capacidad de los ancianos para eliminar valproato se ha mostrado reducida, comparada con adultos más jóvenes. Sólo se recomienda su uso en pacientes pediátricos de 10 años de edad o mayores, adultos y ancianos.

La enfermedad hepática deteriora la capacidad de eliminación de valproato. La excreción del valproato libre en pacientes renales se ha reportado ligeramente disminuida. Parece que no es necesario hacer ajuste de dosis.

En la población pediátrica sólo se recomienda su uso en niños de 10 años de edad y mayores.

El valproato de sodio puede inhibir la capacidad de los glóbulos blancos (plaquetas) para unirse y cicatrizar una herida; por lo tanto, podría exagerar los efectos de otros medicamentos que inhiban asimismo las propiedades adhesivas de las plaquetas o el resto de procesos durante la cicatrización. Esto puede conducir al sangrado continuado de una herida. Dichos medicamentos incluyen el warfarin (Coumadin), heparina o heparin de bajo peso molecular (Lovenox), el grupo de las NSAID (fármacos noesteroidales anti-inflamatorios) como el ibuprofeno, naproxeno, indomethacina, nabumetone, diclofenac, ketorolac y aspirina.

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



**3.4.18. PRADAXA® 75 mg
PRADAXA® 110 mg
PRADAXA® 150 mg**

Expediente : 19993896 / 19993897 / 20015718
Radicado : 12003606
Fecha : 2012/01/20
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene dabigatran etexilato mesilato 75 mg (base libre).
Cada cápsula dura contiene dabigatran etexilato mesilato 110 mg (base libre).
Cada cápsula dura contiene dabigatran etexilato mesilato 150 mg (base libre).

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor, prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a cualquiera de los excipientes del producto. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL / min). Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con una diatesis hemorrágica, ó pacientes con insuficiencia hemostática espontánea o farmacológica. Lesiones orgánicas con riesgo significativo de sangrado, incluyendo ACV hemorrágico en los últimos 6 meses. Pacientes con intervención espinal ó catéter epidural y durante la primera hora después de su remoción.

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 contraindicaciones:
- Inserto versión CCDS No. 0266-06 del 15 de diciembre de 2011.
- Información para prescribir CCDS No. 0266-06 del 15 de diciembre de 2011.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto. Pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina < 30 mL/min). Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o

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



farmacológica de la hemostasia. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.

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.

- La modificación de contraindicaciones:
- El inserto versión CCDS No. 0266-06 del 15 de diciembre de 2011.
- La Información para prescribir CCDS No. 0266-06 del 15 de diciembre de 2011.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto. Pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina < 30 mL/min). Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.

3.4.19. OMEPRAZOL 20 mg CÁPSULAS

Expediente : 47006
Radicado : 12002326
Fecha : 2012/01/16
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene Omeprazol pellets (226,2 mg) equivalente a Omeprazol 20 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Úlcera péptica y duodenal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison.

Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno.

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 3 de noviembre 21 de 2011.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias: Cuando haya sospecha de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno ya que el tratamiento con Omeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Han sido descritos casos de hipomagnesemia en pacientes con uso prolongado de Omeprazol (en tratamientos de duración mayor a un año). Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel, cilostazol (anticoagulantes) o antirretrovirales recetados (medicamentos para la infección por el VIH).

Precaución: Si se indica Omeprazol concomitantemente con diuréticos o digoxina, que pueden inducir hipomagnesemia. Considerar la posibilidad de obtener niveles séricos de magnesio antes de la iniciación de la prescripción del tratamiento con IBP y los niveles de control de forma periódica para pacientes que se espera que estén en tratamiento prolongado o que toman IBP con medicamentos como la digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia. El uso prolongado de este medicamento (por más de un año) puede causar disminución de los niveles de magnesio en sangre. No se recomienda su uso concomitante con clopidogrel. En caso de ser necesario consulte con su médico.

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:

- La modificación de Contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 3 de noviembre 21 de 2011.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno.

Nuevas 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

Advertencias: Cuando haya sospecha de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno ya que el tratamiento con Omeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Han sido descritos casos de hipomagnesemia en pacientes con uso prolongado de Omeprazol (en tratamientos de duración mayor a un año). Pregúntele a su médico o farmacéutico sobre el uso de este medicamento si usted está tomando warfarina, clopidogrel, cilostazol (anticoagulantes) o antirretrovirales recetados (medicamentos para la infección por el VIH).

Precaución: Si se indica Omeprazol concomitantemente con diuréticos o digoxina, que pueden inducir hipomagnesemia. Considerar la posibilidad de obtener niveles séricos de magnesio antes de la iniciación de la prescripción del tratamiento con IBP y los niveles de control de forma periódica para pacientes que se espera que estén en tratamiento prolongado o que toman IBP con medicamentos como la digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia. El uso prolongado de este medicamento (por más de un año) puede causar disminución de los niveles de magnesio en sangre. No se recomienda su uso concomitante con clopidogrel. En caso de ser necesario consulte con su médico.

**3.4.20. TEGRETOL® 2% SUSPENSIÓN
TEGRETOL® RETARD 200 mg
TEGRETOL® RETARD 400 mg**

Expediente : 226679 / 227376 / 227365
Radicado : 12006163
Fecha : 2012/01/27
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada 100 mL contienen carbamazepina 2 g.
Cada gragea contiene carbamazepina 200 mg.
Cada gragea contiene carbamazepina 400 mg.

Forma farmacéutica: Suspension oral y grageas

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o similares. Insuficiencia renal o hepática, embarazo a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Antes de administrar tegretol los IMAO

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



deberán interrumpirse durante dos semanas como mínimo. Precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular trastornos sanguíneos. Bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea, historial de porfiria aguda intermitente.

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 Contraindicaciones, precauciones y Advertencias.
- Prospecto internacional (Inserto) Referencia 2011-PSB/GLC-0448-e del 8 de septiembre de 2011.
- Declaración sucinta referencia 2011-PSB/GLC-0448-e del 8 de septiembre de 2011.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej., porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- No se recomienda la utilización de Tegretol en asociación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Nuevas precauciones y advertencias:

Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

- Efectos hematológicos:

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco

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

probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se les aconsejará asimismo que avisen a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

- Reacciones alérgicas graves:

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de NET/SSJ aparecen en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Si se manifiestan signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como SSJ o síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol y se ha de considerar la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo.

Cada vez se dispone de más información sobre el papel que desempeñan los diferentes alelos del HLA en la predisposición de los pacientes a padecer reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario.

- Asociación con el alelo A*3101 del HLA:

El alelo A*3101 del antígeno leucocitario humano (HLA) puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones adversas cutáneas como el SSJ, la NET, el exantema de origen medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y el exantema maculopapuloso. Los estudios genómicos retrospectivos realizados en poblaciones del Japón y del Norte Europeo revelan que existe una correlación entre las reacciones cutáneas graves asociadas al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en dichos pacientes.

La frecuencia de dicho alelo varía considerablemente entre poblaciones étnicas: es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones europeas, australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, aunque excepcionalmente puede ser del 5-12%. Se ha estimado una prevalencia mayor que el 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu) y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de dichas regiones.

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol se debe considerar la posibilidad de efectuar una prueba de detección del alelo A*3101 en los pacientes de ascendencia genéticamente propensa (como los pacientes japoneses o de raza blanca, amerindios, hispánicos, de la India meridional o de origen árabe), véase el apartado información para el profesional sanitario. Debe evitarse el uso de Tegretol en los pacientes con resultados positivos en la prueba de detección del A*3101, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. Por lo general, no se recomienda el cribado en los usuarios corrientes de Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, AGEP o DRESS y de exantema maculopapuloso se limita mayormente a los primeros meses de tratamiento, con independencia del estado del alelo A*3101.

- Asociación con el alelo B*1502 del HLA:

En los estudios retrospectivos de pacientes de ascendencia china Han, se descubrió una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas de SSJ/NET asociadas a la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502 del HLA. Se han notificado incidencias más elevadas de SSJ (casos raros en lugar de muy raros) en algunos países asiáticos (p. ej., Taiwán, Malasia y Filipinas) donde existe una mayor prevalencia del alelo B*1502 en la población. El porcentaje de portadores de este alelo es superior al 15% en Filipinas, Tailandia, Hong Kong y Malasia, de un 10% en Taiwán, de un 4% en el norte de China, de entre el 2 y el 4% en el sur de Asia (lo cual incluye la India) e inferior al 1% en Japón y Corea. La prevalencia del alelo B*1502 es insignificante en las poblaciones blanca, africana, amerindia e hispanoamericana muestreadas.

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol se debe considerar la posibilidad de efectuar una prueba de detección del alelo B*1502 en los pacientes de ascendencia genéticamente propensa (véase el apartado información para el profesional sanitario). Debe evitarse el uso de Tegretol en los pacientes con resultados positivos en la prueba de detección del alelo B*1502, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. Dicho alelo puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en los pacientes chinos que están recibiendo otros antiepilépticos asociados al SSJ/NET. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de evitar el uso de otros medicamentos asociados al SSJ/NET en los pacientes portadores del alelo B*1502 cuando existan tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se

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

recomienda el cribado en los pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia del alelo B*1502, ni tampoco se recomienda en los usuarios corrientes de Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita mayormente a los primeros meses de tratamiento, con independencia del estado del alelo B*1502.

Una forma de disminuir la incidencia de SSJ/NET inducida por la carbamazepina es identificar a los portadores del alelo B*1502 y evitar la administración de dicho fármaco en tales sujetos.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben reemplazar a la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del alelo B*1502 del HLA que reciben Tegretol no padecerán SSJ/NET y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) pueden padecer dichos trastornos. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 del HLA que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, AGEP ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función que desempeñan otros posibles factores –en como la dosis del antiepiléptico, el cumplimiento terapéutico, la comedicación, las enfermedades concomitantes y el grado de supervisión dermatológica– en el desarrollo de dichas reacciones cutáneas graves o en la morbilidad conexa.

- Otras reacciones dermatológicas:

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

- Hipersensibilidad:

Tegretol puede suscitar reacciones de hipersensibilidad, como pueden ser las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, el hígado (incluidas las vías biliares), los órganos hematopoyéticos y al sistema linfático u otros órganos, ya sea de forma individual o en conjunto en el contexto de una reacción sistémica.

El alelo A*3101 del HLA se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

- Convulsiones:

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

- Función hepática:

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

- Función renal:

Se recomienda realizar análisis de orina completos y determinaciones de la urea en sangre al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.
Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Por lo tanto, se ha de observar atentamente a los pacientes con presión intraocular elevada durante el tratamiento.

- Efectos psiquiátricos:

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

- Ideas de suicidio y conductas suicidas:

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en los pacientes tratados con antiepilépticos en numerosas indicaciones. Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados y comparativos con placebo realizados con antiepilépticos ha evidenciado un riesgo ligeramente mayor de tales ideas y conductas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Así pues, es necesario vigilar los signos de ideas y conductas suicidas en el paciente y pensar en la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado. Si aparecen tales signos, se debe aconsejar a los pacientes (o a sus cuidadores) que busquen asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol. Debido a la inducción enzimática, Tegretol puede menoscabar el efecto terapéutico de los medicamentos que contienen estrógeno o progesterona (es decir, puede producir un fracaso del método anticonceptivo).

- Vigilancia de las concentraciones plasmáticas:

Aunque existe poca correlación entre las dosis de carbamazepina y las concentraciones plasmáticas de esta sustancia, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, puede resultar útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de crisis epilépticas o verificación del cumplimiento del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

- Reducción de la dosis y retirada del medicamento:

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



La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado (como el diazepam intravenoso o rectal o la fenitoína intravenosa).

- Otros:

La suspensión oral de Tegretol contiene parahidroxibenzoatos que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso). También contiene sorbitol, por lo que no debe administrarse a pacientes con trastornos genéticos inusuales de intolerancia a la fructosa.

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

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.**
- **Pacientes con bloqueo auriculoventricular.**
- **Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.**
- **Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej., porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).**
- **No se recomienda la utilización de Tegretol en asociación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)**

Nuevas precauciones y advertencias:

Tegretol debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

- **Efectos hematológicos:**

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas

por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretol se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se les aconsejará asimismo que avisen a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

- Reacciones alérgicas graves:

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretol, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de NET/SSJ aparecen en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Si se manifiestan signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como SSJ o síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol y se ha de considerar la posibilidad de administrar un tratamiento alternativo.

Cada vez se dispone de más información sobre el papel que desempeñan los diferentes alelos del HLA en la predisposición de los pacientes a padecer reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario.

- Asociación con el alelo A*3101 del HLA:

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



El alelo A*3101 del antígeno leucocitario humano (HLA) puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones adversas cutáneas como el SSJ, la NET, el exantema de origen medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y el exantema maculopapuloso. Los estudios genómicos retrospectivos realizados en poblaciones del Japón y del Norte Europeo revelan que existe una correlación entre las reacciones cutáneas graves asociadas al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en dichos pacientes.

La frecuencia de dicho alelo varía considerablemente entre poblaciones étnicas: es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones europeas, australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, aunque excepcionalmente puede ser del 5-12%. Se ha estimado una prevalencia mayor que el 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu) y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de dichas regiones.

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol se debe considerar la posibilidad de efectuar una prueba de detección del alelo A*3101 en los pacientes de ascendencia genéticamente propensa (como los pacientes japoneses o de raza blanca, amerindios, hispánicos, de la India meridional o de origen árabe), véase el apartado información para el profesional sanitario. Debe evitarse el uso de Tegretol en los pacientes con resultados positivos en la prueba de detección del A*3101, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. Por lo general, no se recomienda el cribado en los usuarios corrientes de Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET, AGEP o DRESS y de exantema maculopapuloso se limita mayormente a los primeros meses de tratamiento, con independencia del estado del alelo A*3101.

- Asociación con el alelo B*1502 del HLA:

En los estudios retrospectivos de pacientes de ascendencia china Han, se descubrió una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas de SSJ/NET asociadas a la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502 del HLA. Se han notificado incidencias más elevadas de SSJ (casos raros en lugar de muy raros) en algunos países asiáticos (p. ej., Taiwán, Malasia y Filipinas) donde existe una mayor prevalencia del alelo B*1502 en la población. El porcentaje de portadores de este alelo es superior al 15% en Filipinas, Tailandia, Hong Kong y Malasia, de un 10% en Taiwán, de un 4% en el norte de China, de entre el 2 y el 4% en el sur de Asia (lo cual incluye la India) e inferior al 1% en Japón y Corea. La prevalencia del alelo B*1502

es insignificante en las poblaciones blanca, africana, amerindia e hispanoamericana muestreadas.

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol se debe considerar la posibilidad de efectuar una prueba de detección del alelo B*1502 en los pacientes de ascendencia genéticamente propensa (véase el apartado información para el profesional sanitario). Debe evitarse el uso de Tegretol en los pacientes con resultados positivos en la prueba de detección del alelo B*1502, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. Dicho alelo puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en los pacientes chinos que están recibiendo otros antiepilépticos asociados al SSJ/NET. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de evitar el uso de otros medicamentos asociados al SSJ/NET en los pacientes portadores del alelo B*1502 cuando existan tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado en los pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia del alelo B*1502, ni tampoco se recomienda en los usuarios corrientes de Tegretol, pues el riesgo de SSJ/NET se limita mayormente a los primeros meses de tratamiento, con independencia del estado del alelo B*1502.

Una forma de disminuir la incidencia de SSJ/NET inducida por la carbamazepina es identificar a los portadores del alelo B*1502 y evitar la administración de dicho fármaco en tales sujetos.

- Limitación del cribado genético:

Los resultados del cribado genético nunca deben reemplazar a la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del alelo B*1502 del HLA que reciben Tegretol no padecerán SSJ/NET y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) pueden padecer dichos trastornos. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 del HLA que reciben Tegretol no padecerán SSJ, NET, DRESS, AGEP ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función que desempeñan otros posibles factores –en como la dosis del antiepiléptico, el cumplimiento terapéutico, la comedicación, las enfermedades concomitantes y el grado de supervisión dermatológica– en el desarrollo de dichas reacciones cutáneas graves o en la morbilidad conexas.

- Otras reacciones dermatológicas:

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



También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

- **Hipersensibilidad:**

Tegretol puede suscitar reacciones de hipersensibilidad, como pueden ser las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, el hígado (incluidas las vías biliares), los órganos hematopoyéticos y al sistema linfático u otros órganos, ya sea de forma individual o en conjunto en el contexto de una reacción sistémica.

El alelo A*3101 del HLA se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretol.

- **Convulsiones:**

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

- **Función hepática:**

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

- **Función renal:**

Se recomienda realizar análisis de orina completos y determinaciones de la urea en sangre al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una actividad anticolinérgica leve. Por lo tanto, se ha de observar atentamente a los pacientes con presión intraocular elevada durante el tratamiento.

- **Efectos psiquiátricos:**

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

- **Ideas de suicidio y conductas suicidas:**

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en los pacientes tratados con antiepilépticos en numerosas indicaciones. Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados y comparativos con placebo realizados con antiepilépticos ha evidenciado un riesgo ligeramente mayor de tales ideas y conductas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Así pues, es necesario vigilar los signos de ideas y conductas suicidas en el paciente y pensar en la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado. Si aparecen tales signos, se debe aconsejar a los pacientes (o a sus cuidadores) que busquen asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretol mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretol puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales

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



y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretol. Debido a la inducción enzimática, Tegretol puede menoscabar el efecto terapéutico de los medicamentos que contienen estrógeno o progesterona (es decir, puede producir un fracaso del método anticonceptivo).

- Vigilancia de las concentraciones plasmáticas:

Aunque existe poca correlación entre las dosis de carbamazepina y las concentraciones plasmáticas de esta sustancia, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, puede resultar útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de crisis epilépticas o verificación del cumplimiento del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

- Reducción de la dosis y retirada del medicamento:

La retirada brusca de Tegretol puede precipitar la aparición de convulsiones. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado (como el diazepam intravenoso o rectal o la fenitoína intravenosa).

- Otros:

La suspensión oral de Tegretol contiene parahidroxibenzoatos que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso). También contiene sorbitol, por lo que no debe administrarse a pacientes con trastornos genéticos inusuales de intolerancia a la fructosa.

Así mismo, la Sala recomienda no aceptar el Prospecto internacional (Inserto) Referencia 2011-PSB/GLC-0448-e del 8 de septiembre de 2011, y la Declaración sucinta referencia 2011-PSB/GLC-0448-e del 8 de septiembre de 2011, por cuanto incluye indicaciones no aceptadas en el registro sanitario.

3.4.21. ZADITEN® 0,025% SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 19920016
Radicado : 12001534
Fecha : 2012/01/12

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





Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada 1 mL de solución oftálmica contiene ketotifeno hidrógeno fumarato equivalente a ketotifeno 0,25 mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones: Tratamiento y prevención de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional "el uso está amparado en niños mayores de tres (3) años".

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al ketotifeno o a alguno de los excipientes.

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

- Unificación de advertencias y precauciones de acuerdo con el Prospecto Internacional/Inserto de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s.
- Prospecto Internacional (Inserto) Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.
- Declaración sucinta Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.
- Información básica para la prescripción Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ketotifeno o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

La formulación multidosis de Zaditen colirio contiene, como conservante, cloruro de benzalconio, que puede depositarse en las lentes de contacto blandas; por consiguiente, Zaditen colirio no debe instilarse si se llevan puestas las lentes de contacto. Antes de aplicar el colirio deben retirarse, y se dejará que transcurran al menos 15 minutos antes de colocarlas nuevamente.

Todos los colirios en los que se utiliza el cloruro de benzalconio como conservante pueden alterar el color de las lentes de contacto blandas.

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:

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



- La unificación de advertencias y precauciones de acuerdo con el Prospecto Internacional/Inserto de referencia 2011-PSB/GLC-0455-S.
- El Prospecto Internacional (Inserto) Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.
- La Declaración sucinta Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.
- La Información básica para la prescripción Número de referencia 2011-PSB/GLC-0455-s, documento fechado 19 de octubre de 2011.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al ketotifeno o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

La formulación multidosis de Zaditen colirio contiene, como conservante, cloruro de benzalconio, que puede depositarse en las lentes de contacto blandas; por consiguiente, Zaditen colirio no debe instilarse si se llevan puestas las lentes de contacto. Antes de aplicar el colirio deben retirarse, y se dejará que transcurran al menos 15 minutos antes de colocarlas nuevamente.

Todos los colirios en los que se utiliza el cloruro de benzalconio como conservante pueden alterar el color de las lentes de contacto blandas.

3.4.22. ADRIBLASTINA SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/25 mL

Expediente : 1980838
Radicado : 12000937
Fecha : 2012/01/10
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada mL contiene doxorubicina clorhidrato 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de Wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre.

Contraindicaciones: Cardiopatía e insuficiencia miocárdica, depresión de la médula ósea, embarazo y lactancia.

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 la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones.
- Información para Prescribir basada en CDS versión 7.0 de octubre 27 de 2011.

Nuevas contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la doxorrubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclina o antracenodionas. Cardiopatía e insuficiencia miocárdica severa, depresión de la médula ósea, mielosupresión persistente, deterioro severo de la función hepática, infarto de miocardio reciente, arritmias severas. Tratamiento previo con máximas dosis acumulativas de doxorrubicina, daunorrubicina epirubicina, idarrubicina u otras antraciclina y antracenodionas. Embarazo y lactancia.

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:

- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para Prescribir basada en CDS versión 7.0 de octubre 27 de 2011.

Nuevas contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la doxorrubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclina o antracenodionas. Cardiopatía e insuficiencia miocárdica severa, depresión de la médula ósea, mielosupresión persistente, deterioro severo de la función hepática, infarto de miocardio reciente, arritmias severas. Tratamiento previo con máximas dosis acumulativas de doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina u otras antraciclina y antracenodionas. Embarazo y lactancia.

3.4.23. ZENTIUS® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Expediente : 19925588
Radicado : 2011110422
Fecha : 2011/12/16
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta con película contiene citalopram equivalente a 25 mg de citalopram bromhidrato

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

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



Indicaciones: Antidepresivo

Contraindicaciones: No usar en grupos menores de 18 años. Embarazo y lactancia. pacientes epilépticos y trastornos neurológicos no definidos, en pacientes con arritmias , pacientes que reciben inhibidores de la mao o que tienen menos de 14 días después de haberlo discontinuado. Pacientes con insuficiencia renal o hepática y de edad avanzada

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar sobre la modificación de las contraindicaciones para el producto y aprobación de inserto en respuesta al auto no. 2011008575 de fecha 24/10/2011. En dicho auto se le solicitó al interesado lo siguiente, para continuar con el trámite de renovación del registro sanitario: " Si bien el inserto aprobado en el acta 35 de 2003 contra el alegado no tiene cambios mayores y por esto no requeriría ser enviado a comisión revisora, hay que tener en cuenta alertas y comunicados mundiales emitidos por agencias de referencia respecto al principio activo por su implicación en la salud pública. En los comunicados de la FDA de agosto de 2011(puede ser consultado en www.fda.gov.co), se recomienda para Citalopram Bromhidrato no utilizarse en dosis superiores a 40 mg por día ya que puede causar cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón. Dice que los estudios no mostraron beneficios en el tratamiento de la depresión con dosis mayores a 40 mg por día y que los cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [ECG puede ocasionar un ritmo cardíaco anormal (incluso torsade de pointes [taquicardia ventricular en entorchado]) puede ser mortal. Los pacientes que corren un riesgo particular de tener una prolongación del intervalo QT incluyen aquellos con afecciones cardíacas subyacentes y aquellos con predisposición a tener niveles bajos de potasio y magnesio en la sangre. En vista de lo anterior, debe ajustar la información del inserto teniendo en cuenta esta alerta al igual que las contraindicaciones del producto y enviar a comisión para su revisión y aprobación". Anexo allegamos alerta emitida por la FDA.

Las contraindicaciones aprobadas son: No usar en grupos menores de 18 años. Embarazo y lactancia. pacientes epilépticos y trastornos neurológicos no definidos, en pacientes con arritmias , pacientes que reciben inhibidores de la mao o que tienen menos de 14 días después de haberlo discontinuado. Pacientes con insuficiencia renal o hepática y de edad avanzada.

Las contraindicaciones propuestas por el interesado son: Hipersensibilidad reconocida al Citalopram o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Zentius esta contraindicado durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la monoamino oxidasa y hasta transcurridas dos semanas de

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



finalizado el tratamiento con los mismos. Asimismo, tampoco debe iniciarse un tratamiento con inhibidores de la MAO hasta transcurridas dos semanas de finalizado el tratamiento con zentius. Embarazo. Niños y adolescentes menores de 18 años. El citalopram está contraindicado en pacientes con antecedentes de síndrome de alargamiento del intervalo QT.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe corregir, en posología, que la dosis máxima es 40 mg y por lo tanto debe eliminar la frase “no exceder de 60 mg por día”, y reenviar el documento para su evaluación.

3.4.24. VERSATIS® 5% PARCHES

Expediente : 19982562
Radicado : 12002913
Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grunenthal Colombia S.A.

Composición: Cada parche de 10 cm x 14 cm contiene 700 mg (5% p/p) de lidocaína (50 mg de lidocaína por gramo de base adhesiva)

Forma farmacéutica: Transdérmicos

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático asociado con infección previa de herpes zóster (neuralgia post-herpética).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. En pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales tipo amida como bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína. El parche no debe ser aplicado sobre la piel inflamada o lesionada, como en lesiones en herpes zóster activo, dermatitis atópica o heridas. Tampoco debe ser aplicado sobre las membranas mucosas. Evite el contacto con los ojos. El parche debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal o insuficiencia hepática severa.

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

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. El parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales del tipo de las amidas por ejemplo bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína.

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



No se debe aplicar el parche a la piel inflamada o con lesión, como por ejemplo en lesiones de herpes zóster activo, dermatitis atópica o en heridas.

Nuevas precauciones y advertencias: El parche no se debe aplicar a las membranas mucosas. Se deberá evitar el contacto del parche con los ojos.

El parche contiene propilenglicol que puede producir irritación cutánea. También contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Se debe utilizar con precaución el parche en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

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

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. El parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales del tipo de las amidas por ejemplo bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína.

No se debe aplicar el parche a la piel inflamada o con lesión, como por ejemplo en lesiones de herpes zóster activo, dermatitis atópica o en heridas.

Nuevas precauciones y advertencias: El parche no se debe aplicar a las membranas mucosas. Se deberá evitar el contacto del parche con los ojos.

El parche contiene propilenglicol que puede producir irritación cutánea. También contiene metilparahidroxibenzoato y propilparahidroxibenzoato que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Se debe utilizar con precaución el parche en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

3.4.25. ADORLAN® TABLETAS

Expediente : 20011990
Radicado : 12002917

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





Fecha : 2012/01/18
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene clorhidrato de tramadol 25mg + diclofenaco sódico 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia, intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos centrales, opioides psicotrópicos. Tratamiento concomitante o previo en los últimos 15 días con IMAO no selectivos, en las últimas 24 horas con IMAO-a selectivos. Insuficiencia respiratoria, epilepsia no controlada. Úlcera gastrointestinal, hipersensibilidad a AINEs, antecedentes de asma, urticaria o rinitis aguda. Vértigo, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, renal y hepática. Citopenias. No administrar en niños menores de 12 años.

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

Nuevas contraindicaciones:

- En casos de hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o a cualquiera de los excipientes
- En casos de intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro del periodo de los últimos 14 días
- En pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento
- En pacientes con antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis o después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs
- En pacientes con recurrencia actual o previa de úlceras pépticas o hemorragia (por lo menos dos episodios distintos de ulceración comprobada o hemorragia)
- En pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionado con el tratamiento previo con AINEs
- En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave

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



- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave
- Durante el último trimestre del embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Se han reportado convulsiones en pacientes quienes recibieron tramadol a dosis recomendadas. El riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden al límite superior de la dosis diaria recomendada. Además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas sólo si existen circunstancias que lo ameriten.
- Tramadol tiene un bajo potencial de dependencia. En uso a largo plazo, puede desarrollar dependencia psíquica y física. En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas sólo deberá administrarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.
- Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.
- Debe evitarse el uso de Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas con AINEs concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.
- Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales, con el uso de todos los AINEs incluyendo diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.
- El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas en pacientes con antecedentes de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible. En estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.g. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

- Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento. Se deberán tomar cuidados en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.g. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como ASA
- Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas deberá terminarse el tratamiento.
- Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con AINEs incluyendo diclofenaco.
- Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.g. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).
- Durante el tratamiento con AINEs ha habido reportes muy raros de reacciones cutáneas graves, en algunos caso con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). El riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. A los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas deberá discontinuarse.
- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas debe suspenderse el tratamiento. Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.
- Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente.

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



- Como otros AINESs, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas. Si durante la administración Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas recurren o se deterioran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.
- La administración de analgésicos a largo plazo puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento.
- En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica).
- El uso concomitante de Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe corregir la expresión de “potencial de dependencia bajo” por “potencial de dependencia” y reenviar la documentación para su evaluación.

3.4.26. CLOPIDOGREL MK 75 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19933487
Radicado : 2011104833
Fecha : 2011/09/08
Recibido CR : 2012/02/03
Interesado : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada tableta contiene clopidogrel bisulfato equivalente a 75 mg de clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no Q

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



Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Sangrado patológico activo por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo. Lactancia.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información para prescribir, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia. En este se incluye ajuste de las contraindicaciones y advertencias acorde al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2011, numeral 3.6.1.

Adicional, emitir concepto sobre la ampliación de las advertencias, las cuales son: El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce la efectividad y la actividad antiplaquetaria del clopidogrel, incrementando en los pacientes el riesgo y exposición a eventos cardiovasculares (Ej. Trombosis) al permitir la agregación plaquetaria. Se sugiere no utilizar en lo posible esta asociación, pero en caso de estar indicado el uso concomitante de IBP, requiere un monitoreo estricto de la función plaquetaria y en lo posible utilizar IBP que no inhiban la CYP2C19. El médico tratante debe hacer una evaluación del riesgo beneficio e informar al paciente.

Precauciones: En individuos con riesgo hemorrágico. En caso de cirugía electiva suspender el producto siete días antes de esta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la modificación de las contraindicaciones y advertencias acorde al concepto emitido en el Acta No. 12 de 2011, numeral 3.6.1., y la información para prescribir, para el producto de la referencia

Advertencias: el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce la efectividad y la actividad antiplaquetaria del clopidogrel, incrementando en los pacientes el riesgo y exposición a eventos cardiovasculares (Ej. Trombosis) al permitir la agregación plaquetaria. Se sugiere no utilizar en lo posible esta asociación, pero en caso de estar indicado el uso concomitante de IBP, requiere un monitoreo estricto de la función plaquetaria y en lo posible utilizar IBP que no inhiban la CYP2C19. El médico tratante debe hacer una evaluación del riesgo beneficio e informar al paciente.

Precauciones: En individuos con riesgo hemorrágico. En caso de cirugía electiva suspender el producto siete días antes de esta.



**3.4.27. ZOCOR 20 mg
ZOCOR 40 mg
ZOCOR 80 mg**

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 12014850
Fecha : 2012/02/24
Interesado : Frosst Laboratories INC

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de simvastatina.

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de simvastatina.

Cada tableta recubierta contiene 80 mg de simvastatina.

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película.

Indicaciones:

A) Coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas.

B) Reductor del colesterol en hipercolesterolemia confirmada con triglicerolemia, cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal.

C) pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía ya existente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática activa, embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 44 de 2011 numeral 3.6.1, y solicita la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 012012.
- Información para prescribir Versión 012012.

Nuevas Contraindicaciones:

- a) Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación.
- b) Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.
- c) Embarazo y lactancia.
- d) Administración concomitante de inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del vih, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

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



- e) Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol.
- f) Niños menores de 10 años

Precauciones y Advertencias:

Miopatía/Rabdomiólisis

La simvastatina, como otros inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la cinasa de la creatinina (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA en plasma. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con Zocor, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor sólo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que son titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

Interacciones farmacológicas

- El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona) está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos

Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se

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



administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los Canales de Calcio

- **Verapamilo o diltiazem:** En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
- **Amlodipino:** En un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente elevado de miopatía. La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibitor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.
- **Ácido fusídico:** Los pacientes que toman ácido fusídico concomitantemente con simvastatina pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Los pacientes tratados con ácido fusídico y simvastatina deben ser monitoreados muy de cerca. La suspensión temporal del tratamiento con simvastatina puede ser considerada.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio de desenlaces cardiovasculares, doble ciego, aleatorizado, en curso realizadobo en China, el Reino Unido y Escandinavia, un análisis preliminar del comité de monitoreo de seguridad independiente reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente

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



4.700 pacientes del Reino Unido/escandinavos tratados con 40 mg de simvastatina o con 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina coadministrado con 2g/40mg de niacina/laropirant de liberación prolongada (ER) es similar a la incidencia total reportada en la base de datos de estudios clínicos con simvastatina 40 mg (0,08%). Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo grupo de tratamiento, la incidencia es mayor a lo esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre los 8,600 pacientes chinos, británicos o escandinavos en el grupo control (placebo más 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina). Debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en no chinos, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con simvastatina (particularmente dosis de 40 mg o superiores) coadministrada con dosis modificadores de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, el uso de 80 mg de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina no se recomienda en pacientes chinos. Se desconoce si existe un mayor riesgo de miopatía con la administración conjunta en otros pacientes asiáticos.

•

Efectos Hepáticos

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]). La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, $p=0.023$), pero no después. Transaminasas elevadas resultaron en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina ($n=2221$) y 5 en el grupo con placebo ($n=2223$). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años (seguimiento promedio)

del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Zocor 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% (n=21) en los pacientes tratados con Zocor y 0.09% (n=0) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zocor. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie Zocor.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes que bajan los lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones Oftálmicas

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo

Zocor está contraindicado durante el embarazo.

La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anomalías congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a ZOCOR o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anomalías congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en hijos de pacientes que tomaron Zocor u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con Zocor puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Zocor no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con ZOCOR durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe discontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia

No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando Zocor no deben amamantar a sus niños.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menarquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes

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



tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas. Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina. La Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

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:

- La modificación de contraindicaciones.
- El Inserto Versión 012012.
- Información para prescribir Versión 012012.

Nuevas Contraindicaciones:

- a) Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación.
- b) Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.
- c) Embarazo y lactancia.
- d) Administración concomitante de inhibidores CYP3A4 potentes (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del vih, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- e) Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol.
- f) Niños menores de 10 años

Precauciones y Advertencias:

Miopatía/Rabdomiólisis

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



La simvastatina, como otros inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la cinasa de la creatinina (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA en plasma. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con Zocor, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor sólo debe utilizarse en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares que no han alcanzado sus metas de tratamiento con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular

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



inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que son titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

Interacciones farmacológicas

- El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir o nefazodona) está contraindicado. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos

Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el

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



fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los Canales de Calcio

- **Verapamilo o diltiazem:** En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.
- **Amlodipino:** En un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente elevado de miopatía. La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipina.
- **Inhibidores moderados del CYP3A4:** Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibitor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.
- **Ácido fusídico:** Los pacientes que toman ácido fusídico concomitantemente con simvastatina pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Los pacientes tratados con ácido fusídico y simvastatina deben ser monitoreados muy de cerca. La suspensión temporal del tratamiento con simvastatina puede ser considerada.
- **Niacina ($\geq 1\text{g/día}$):** Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio de desenlaces cardiovasculares, doble ciego, aleatorizado, en curso realizado en China, el Reino

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



Unido y Escandinavia, un análisis preliminar del comité de monitoreo de seguridad independiente reveló que la incidencia de miopatía entre aproximadamente 4.700 pacientes del Reino Unido/escandinavos tratados con 40 mg de simvastatina o con 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina coadministrado con 2g/40mg de niacina/laropiprant de liberación prolongada (ER) es similar a la incidencia total reportada en la base de datos de estudios clínicos con simvastatina 40 mg (0,08%). Sin embargo, en aproximadamente 3.900 pacientes chinos en el mismo grupo de tratamiento, la incidencia es mayor a lo esperada (aproximadamente 0,9%). El riesgo de miopatía no aumentó entre los 8,600 pacientes chinos, británicos o escandinavos en el grupo control (placebo más 40 mg de simvastatina o 10/40 mg de ezetimibe/simvastatina). Debido a que la incidencia de miopatía es mayor en pacientes chinos que en no chinos, se debe tener precaución al tratar a pacientes chinos con simvastatina (particularmente dosis de 40 mg o superiores) coadministrada con dosis modificadores de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina. Debido a que el riesgo de miopatía está relacionado con la dosis, el uso de 80 mg de simvastatina con dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina o productos que contienen niacina no se recomienda en pacientes chinos. Se desconoce si existe un mayor riesgo de miopatía con la administración conjunta en otros pacientes asiáticos.

Efectos Hepáticos:

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]). La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, $p=0.023$), pero no después. Transaminasas elevadas resultaron en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina ($n=2221$) y 5 en el grupo con

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



placebo (n=2223). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Zocor 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% (n=21) en los pacientes tratados con Zocor y 0.09% (n=0) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zocor. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie Zocor.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas

agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes que bajan los lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones Oftálmicas:

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo:

Zocor está contraindicado durante el embarazo.

La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anomalías congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a ZOCOR o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anomalías congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en hijos de pacientes que tomaron Zocor u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con Zocor puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Zocor no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con ZOCOR

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



durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe discontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia:

No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando Zocor no deben amamantar a sus niños.

Uso Pediátrico:

La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas. Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina. La Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores:

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

3.4.28. FINASTERIDE 5 mg TABLETAS

Expediente : 19970940
Radicado : 12008225
Fecha : 2012/02/23
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

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





Composición: Cada tableta cubierta contiene 5 mg de finasteride.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, este fármaco no debe administrarse en mujeres y niños. Los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 2 de Febrero 1 de 2012

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a algún componente de la fórmula. No administrar en mujeres y niños, ni durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: Los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento u otro Inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ARI), se debe realizar una evaluación médica adecuada para descartar otras patologías urológicas como el cáncer de próstata. Los 5-ARI, reducen los niveles séricos del antígeno específico prostático (PAS), aproximadamente en un 50%; un incremento en el PSA puede presentarse por la presencia de un Cáncer de Próstata, aún en pacientes que no están tomando 5-ARI. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de ser diagnosticado con cáncer de próstata de alto grado.

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:

- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 2 de Febrero 1 de 2012

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a algún componente de la fórmula. No administrar en mujeres y niños, ni durante el embarazo y la lactancia.

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:

Advertencias: Los pacientes tratados con este medicamento deben ser cuidadosamente controlados por posible obstrucción uropática. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento u otro Inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ARI), se debe realizar una evaluación médica adecuada para descartar otras patologías urológicas como el cáncer de próstata. Los 5-ARI, reducen los niveles séricos del antígeno específico prostático (PAS), aproximadamente en un 50%; un incremento en el PSA puede presentarse por la presencia de un Cáncer de Próstata, aún en pacientes que no están tomando 5-ARI. Estos medicamentos pueden incrementar el riesgo de ser diagnosticado con cáncer de próstata de alto grado.

3.4.29. HEBERITRO® 2000 UI

Expediente : 19969732
Radicado : 12014534
Fecha : 2012/02/23
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada vial de 1 mL contiene 2000 IU de eritropoyetina humana recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no sometidos a diálisis. Tratamiento de la anemia en pacientes con sida en régimen terapéutico con zidovudina. Tratamiento en pacientes oncológicos y otras enfermedades crónicas que cursan con cuadros de anemia y con terapia antineoplásica (tumores sólidos, linfoma no hodking de bajo grado, mieloma múltiple, leucemia linfocítica). Tratamiento de la anemia en pacientes post-quirúrgicos. Prevención de la anemia en prematuros con peso de 750-1500 gramos, al nacer y una edad gestacional inferior a 34 semanas. Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga en los programas de autotransfusión.

Contraindicaciones: Pacientes con hipertensión arterial no controlada; hipersensibilidad a la albúmina y a productos derivados de las células de los mamíferos; no se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección inmediata del volumen globular.

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:

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



- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto Versión 21/02/2012.
- Información para prescribir Versión 21/02/2012.

Nuevas Contraindicaciones: Pacientes con hipertensión arterial no controlada; hipersensibilidad a la albúmina y a productos derivados de las células de los mamíferos; no se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección inmediata del volumen globular.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: El tratamiento debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja posible para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves. Su utilización para lograr niveles de hemoglobina superiores a 11 g/dL en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) no ofrece beneficios adicionales pero si incrementa el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares graves.

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:

- La modificación de contraindicaciones.
- El Inserto Versión 21/02/2012.
- La Información para prescribir Versión 21/02/2012.

Nuevas Contraindicaciones: Pacientes con hipertensión arterial no controlada; hipersensibilidad a la albúmina y a productos derivados de las células de los mamíferos; no se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección inmediata del volumen globular.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias: El tratamiento debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja posible para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves. Su utilización para lograr niveles de hemoglobina superiores a 11 g/dL en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) no ofrece beneficios adicionales pero si incrementa el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares graves.



3.4.30. VIMOVO® 500 mg / 20 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20030267
Radicado : 12013669
Fecha : 2012/02/21
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene 500 mg de naproxeno y 22,3 mg de esomeprazol magnésico trihidrato equivalente a 20 mg de esomeprazol.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Como analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento coadyuvante de afecciones que cursen con inflamación y dolor, tales como osteoartritis (artrosis o enfermedad articular degenerativa) y artritis reumatoidea, exclusivamente en pacientes con alto riesgo de desarrollar úlcera péptica, en quienes se han agotado otras alternativas de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al naproxeno, esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes. Historia de asma, urticaria o reacciones alérgicas inducidas por la administración de aspirinas u otros AINEs.

Tercer trimestre de embarazo.

Deficiencia hepática severa (Childs-Pugh C).

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Clave 1-2012. Fecha de preparación de la versión: Febrero 2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al naproxeno, esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes.

Historia de asma, urticaria o reacciones alérgicas inducidas por la administración de ácido acetil salicílico u otros AINEs.

Tercer trimestre de embarazo.

Deficiencia hepática severa (Childs-Pugh C).

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:

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



- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Clave 1-2012. Fecha de preparación de la versión: Febrero 2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al naproxeno, esomeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquiera de los excipientes.

Historia de asma, urticaria o reacciones alérgicas inducidas por la administración de ácido acetil salicílico u otros AINES.

Tercer trimestre de embarazo.

Deficiencia hepática severa (Childs-Pugh C).

3.4.31. RINOBUDEX PEDIÁTRICO

Expediente : 19963118

Radicado : 12012552

Fecha : 2012/02/17

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.

Composición: Cada 100 g de suspensión contiene furoato de mometasona monohidrato equivalente a 0.05 gde furoato de mometasona.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación.

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la rinitis alérgica.

Contraindicaciones: Contraindicado en tratamiento crónico, enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

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

Nuevas contraindicaciones: Contraindicado en enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

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

Nuevas contraindicaciones: Contraindicado en enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

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



3.4.32. RINOBUDEX SPRAY NASAL

Expediente : 19953404
Radicado : 12012556
Fecha : 2012/02/17
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.

Composición: Cada 100 g de suspensión contiene furoato de mometasona monohidrato equivalente a 0.05 g de furoato de mometasona

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica en adultos y niños mayores de tres 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 la modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia

Nuevas contraindicaciones: Contraindicado en enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

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

Nuevas contraindicaciones: Contraindicado en enfermedades micóticas, micobacterianas y virales no tratadas.

3.4.33. MINOT CÁPSULAS

Expediente : 20004025 / 19932598
Radicado : 12010746
Fecha : 2012/02/13
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada cápsula dura contiene minociclina clorhidrato equivalente a 100 mg de minociclina.

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





Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Infecciones causadas por microorganismos sensibles a la minociclina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las tetraciclinas, trastornos hepáticos o renales graves, no administrar durante el período de formación dentario (último trimestre de embarazo, periodo neonatal, primera infancia).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora adición de contraindicaciones a las ya aprobadas para el producto de la referencia.

Nota: el producto cuenta con dos expedientes para dos modalidades: (20004025 Importar y vender), (19932598 Fabricar y vender) los dos están vigentes.

Nuevas contraindicaciones:

Advertencias: para uso oral solamente. Durante el tratamiento debe evitarse la exposición al sol ó usar protector solar. No usar en niños menores de 8 (ocho) años ni en mujeres gestantes. En algunos casos es posible la aparición de efectos adversos como: mareos, aturdimiento o vértigo. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben ser advertidos acerca de no conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa durante el tratamiento con Minociclina. Estos síntomas tienden desaparecer durante el tratamiento y generalmente desaparecen rápidamente cuando el fármaco es discontinuado.

Se han reportado casos de Erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, algunos de ellos fatales, con el uso de la minociclina. Si este síndrome es reconocido, el fármaco debe ser suspendido inmediatamente.

La diarrea asociada a clostridium difficile (CDAD) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Minociclina, y puede variar en severidad desde una diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que puede llevar a la proliferación de C. difficile.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar adición de contraindicaciones a las ya aprobadas para el producto de la referencia.

Nuevas contraindicaciones:

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



Advertencias: Para uso oral solamente. Durante el tratamiento debe evitarse la exposición al sol ó usar protector solar. No usar en niños menores de 8 (ocho) años ni en mujeres gestantes. En algunos casos es posible la aparición de efectos adversos como: mareos, aturdimiento o vértigo. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben ser advertidos acerca de no conducir vehículos o utilizar maquinaria peligrosa durante el tratamiento con Minociclina. Estos síntomas tienden desaparecer durante el tratamiento y generalmente desaparecen rápidamente cuando el fármaco es discontinuado.

Se han reportado casos de Erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, algunos de ellos fatales, con el uso de la minociclina. Si este síndrome es reconocido, el fármaco debe ser suspendido inmediatamente.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) se ha reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Minociclina, y puede variar en severidad desde una diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que puede llevar a la proliferación de *C. difficile*.

3.4.34. DUSPATALIN CÁPSULAS RETARD 200 mg.

Expediente : 19902103
Radicado : 12009492
Fecha : 2012/02/07
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación retardada contiene 200 mg de clorhidrato de mebeverina.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento sintomático del espasmo gastrointestinal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes del producto. Porfiria. Ocasionalmente el producto puede producir vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria.

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.

- Respuesta al concepto de Acta No. 51 de 2011 numeral 3.13.55

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





- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto enero 2012
- Información para prescribir enero 2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Porfiria. Niños menores de 10 años.

Precauciones y Advertencias: Ocasionalmente el producto puede causar vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Para uso oral

Las cápsulas deben tragarse con al menos 100 mL de agua. No deben masticarse pues el recubrimiento está destinado a garantizar un mecanismo de liberación prolongada

Adultos y niños mayores de 10 años:

Una cápsula, dos veces al día, a tomar una por la mañana y otra por la noche.

La duración del tratamiento no está limitada.

Si se han olvidado una o más dosis, el paciente debe continuar con la siguiente dosis, según lo prescrito; la(s) dosis olvidada(s) no se ha(n) de tomar adicionalmente a la dosis regular.

Duspatalin no debe ser utilizado en niños menores de 3 años ya que no hay datos clínicos disponibles para este grupo de edad.

Las cápsulas de liberación modificada de 200 mg no deben usarse en niños de 3-10 años debido al alto contenido de principio activo.

Población especial

No se han realizado estudios posológicos en pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática.

De los datos poscomercialización disponibles no pudo identificarse ningún riesgo específico para los pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o hepática.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado no respondió satisfactoriamente el requerimiento emitido en el Acta No. 51 de 2011 numeral 3.13.55, recomienda no aceptar la modificación de contraindicaciones, el inserto ni la Información para prescribir.

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



3.4.35. EPIRUBICIN "EBEWE"

Expediente : 19926703
Radicado : 12009540
Fecha : 2012/02/07
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 2 mg de epirubicina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: En el tratamiento de leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiple y en carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcomas de partes blandas, carcinoma gástrico, carcinoma del hígado, páncreas, recto sigmoideo, carcinomas cervicofaciales, carcinoma pulmonar, carcinoma ovárico.

Contraindicaciones: Pacientes con marcada mielodepresión por precedentes tratamientos antitumorales o radioterápicos en pacientes ya tratados con dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas (doxorrubicina o daunorrubicina). Pacientes con cardiopatías en actividad o anteriores. Se debe vigilar el paciente durante el tratamiento, se debe realizar monitoreo de glóbulos blancos, rojos y plaquetas, también estricta vigilancia de la función hepática.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 63 de 2011 numeral 3.4.11.

Precauciones y Advertencias:

No se debe consumir Epirubicin Ebewe si se tiene alergia a:

- Cualquier medicamento contenido en Epirubicina.
- Cualquier otro medicamento similar, incluyendo las antraciclinas.

Algunos de los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir falta de aliento, sibilancias o dificultad para respirar; hinchazón en la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo; rash, rasquiña o urticaria en la piel.

Mujeres: Informe a su médico si está embarazada o tiene planes para quedar embarazada.

Como la mayoría de los medicamentos citotóxicos Epirubicin Ebewe no está recomendando durante el embarazo. Si hay la necesidad de considerar el uso

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





de Epirubicin Ebewe durante el embarazo, su médico discutirá con usted los beneficios y riesgos de usarlo.

Hombres: informe a su médico si su pareja tiene previsto quedar embarazada mientras usted está recibiendo Epirubicin Ebewe o en un corto periodo tras la discontinuación del tratamiento con Epirubicin Ebewe.

Epirubicin Ebewe puede causar defectos de nacimiento si el hombre o la mujer lo está usando en el momento de la concepción.

Se recomienda que usted use alguna clase de control de natalidad, como el condón, mientras esté usando Epirubicin Ebewe y por lo menos durante 12 semanas tras haber terminado el tratamiento.

Se recomienda el uso de un anticonceptivo de tipo barrera (como el condón) mientras esté tomando Epirubicin Ebewe y durante las 12 primeras semanas tras haber discontinuado el tratamiento.

Su médico discutirá lo anterior con usted.

No amamante mientras esté siendo tratada con este medicamento.

No se sabe si Epirubicin Ebewe se filtra a la leche materna y existe la posibilidad de que el bebé pueda resultar afectado.

Usted no debe recibir este medicamento si presenta actualmente o ha presentado en el pasado algunas de las condiciones medicadas a continuación:

- Problemas de corazón, incluyendo ataque cardíaco.
- Problemas de hígado, severos o significativos.
- Conteo bajo de células sanguíneas o plaquetas debido a tratamientos anteriores de quimioterapia o radioterapia.
- Boca muy inflamada y dolor en la boca debido a tratamientos anteriores de quimioterapia o radioterapia.

Informe a su médico si tiene una infección o temperatura alta.

Su médico puede decidir retrasar su tratamiento hasta que la infección haya desaparecido. Una enfermedad leve como un resfriado no constituye usualmente una razón para retrasar el tratamiento.

No se le debe aplicar este medicamento si usted ya ha recibido la dosis máxima de largo término de Epirubicin Ebewe o de otro medicamento de antraciclina.

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





Si usted no está seguro si debe recibir este medicamento, hable con su médico.

Se sabe que Epirubicin Ebewe es muy poderoso para reducir la habilidad del cuerpo para fabricar nuevos glóbulos rojos y glóbulos blancos. Pueden ser necesarias pruebas de sangre periódicas.

También es importante que informe a su médico si usted tiene alguna infección o fiebre antes, durante o tras la terapia con Epirubicin Ebewe, ya que la droga hará bajar su habilidad para combatir infecciones.

También se sabe que las drogas como Epirubicin Ebewe afectan el corazón, particularmente después de un periodo largo de tratamiento. Su médico monitoreará su corazón periódicamente antes, durante y después del tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 63 de 2011, numeral 3.4.11., recomienda aceptar la modificación de contraindicaciones y el inserto versión septiembre de 2011, para el producto de la referencia.

**3.4.36. AREDIA 30 mg. VIALES
AREDIA 90 mg. VIALES**

Expediente : 54363 / 226675
Radicado : 12009969
Fecha : 2012/02/08
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 30 mg de pamidronato disódico

Cada vial contiene 90 mg de pamidronato disódico.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Hipercalcemia producida por tumores, metástasis de hueso y mieloma múltiple.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a otros bifosfonatos, niños, deficiencia renal, embarazo, lactancia. El medicamento debe diluirse en una solución para infusión exenta de calcio (por ejemplo cloruro de sodio 0,9 %) se recomienda la rehidratación del paciente con solución salina normal

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



antes de la terapia o durante la misma. No se debe administrar junto con otros bifosfonatos.

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 contraindicaciones.
- Inserto/Prospecto internacional Documento Referencia No. 2011-PSB/GLC-0482-s con fecha 01 de Diciembre de 2011.
- Declaración sucinta Documento Referencia No. 2011-PSB/GLC-0482-s con fecha 01 de Diciembre de 2011.

Nuevas Contraindicaciones: Aredia está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al Pamidronato o a otros bisfosfonatos, o a cualquiera de los excipientes de Aredia.
- Deficiencia renal
- Niños
- Embarazo
- Lactancia

Precauciones y Advertencias:

Generales

Nunca administrar Aredia en forma de un bolo intravenoso. Aredia siempre debe diluirse y administrarse por infusión intravenosa lenta.

Es necesario confirmar la hidratación adecuada de los pacientes antes de administrar Aredia; esto es particularmente importante en los pacientes tratados con diuréticos.

Después de comenzar el tratamiento con Aredia deben medirse los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, a saber, concentraciones séricas de calcio, fosfato, magnesio y potasio. Los pacientes sometidos previamente a cirugía de la tiroides pueden presentar una predisposición particular a la hipocalcemia debido a un hipoparatiroidismo relativo.

En los pacientes con cardiopatía, sobre todo los ancianos, una sobrecarga salina adicional podría precipitar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). En consecuencia, es necesario evitar una hiperhidratación, particularmente ante un riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síndrome pseudogripal) también podría contribuir a este deterioro.

Los pacientes anémicos, leucocitopénicos o trombocitopénicos requieren una evaluación hematológica regular.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Los bisfosfonatos, incluido Aredia, se han asociado con toxicidad renal que se manifiesta con un deterioro de la función renal y posiblemente insuficiencia renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal que evolucionó a insuficiencia renal y diálisis tras la dosis inicial o una sola dosis de Aredia. También se ha señalado un deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal) tras el tratamiento a largo plazo con Aredia en pacientes con mieloma múltiple.

Dado que Aredia se excreta en forma intacta principalmente por vía renal, puede ser mayor el riesgo de reacciones adversas renales en los pacientes con disfunción renal.

Debido al riesgo de un deterioro clínico importante de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal, las dosis individuales de Aredia no deben ser superiores a 90 mg y debe respetarse el tiempo de infusión.

Se recomienda vigilar la función renal como con todos los bisfosfonatos intravenosos, por ejemplo midiendo la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia.

En los pacientes que reciben infusiones frecuentes de Aredia durante un periodo prolongado, sobre todo en aquellos con nefropatía preexistente o predisposición a disfunción renal (p.ej. pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia de origen tumoral), deben medirse los parámetros de laboratorio y clínicos convencionales de la función renal antes de cada dosis de Aredia.

En los pacientes con metástasis óseas o mieloma múltiple debe suspenderse la administración de Aredia en caso de deterioro de la función renal.

Aredia no debe administrarse junto con otros bisfosfonatos ya que no se han investigado sus efectos combinados.

Disfunción hepática

Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave, es imposible dar recomendaciones específicas para esta población; en todo caso, se requiere precaución al administrar Aredia a estos pacientes.

Embarazo y lactancia

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

Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo en casos de hipercalcemia posiblemente mortal, y la lactancia debe evitarse durante el tratamiento.

Suplementos de calcio y vitamina D

En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple, con predisposición a deficiencias de calcio o de vitamina D, así como los pacientes con enfermedad de Paget, deben recibir suplementos orales de calcio y vitamina D a fin de minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Osteonecrosis de la mandíbula

La Osteonecrosis de la mandíbula se ha descrito fundamentalmente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, entre ellos Aredia. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y corticoesteroides, y una gran mayoría presentaba signos de infección local, como osteomielitis.

Los datos de farmacovigilancia y la literatura científica sugieren un aumento de la incidencia de Osteonecrosis de la mandíbula en función del tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple), y del estado odontológico (extracción, enfermedad periodontal o traumatismos locales, entre ellos los producidos por prótesis mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una higiene bucal adecuada y someterse a un examen dental con medidas preventivas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar intervenciones odontológicas invasivas, dentro de lo posible. Si el paciente desarrolla Osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar este estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de Osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a intervenciones odontológicas. Para definir la estrategia terapéutica para cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes que reciben un tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Estas fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor

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



en el muslo o la ingle, a menudo asociado con radiografías de fracturas por fatiga, varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Aredia que presentan una fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha informado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Aredia hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. Aunque se han notificado casos de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Aredia, no se ha establecido una relación causal con el medicamento.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con Aredia, comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura incompleta del fémur.

Dolor osteomuscular

Durante la farmacovigilancia se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, y en ocasiones incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos (incluido Aredia). El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas fue de un día a varios meses de haber empezado el tratamiento. La mayoría de los pacientes señalaron un alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó una recidiva sintomática tras la reexposición al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

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.

- La modificación contraindicaciones.
- El Inserto/Prospecto internacional Documento Referencia No. 2011-PSB/GLC-0482-s con fecha 01 de Diciembre de 2011.
- La Declaración sucinta Documento Referencia No. 2011-PSB/GLC-0482-s con fecha 01 de Diciembre de 2011.

Nuevas Contraindicaciones: Aredia está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al Pamidronato o a otros bisfosfonatos, o a cualquiera de los excipientes de Aredia.
- Deficiencia renal
- Niños
- Embarazo
- Lactancia

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:

Generales

Nunca administrar Aredia en forma de un bolo intravenoso. Aredia siempre debe diluirse y administrarse por infusión intravenosa lenta.

Es necesario confirmar la hidratación adecuada de los pacientes antes de administrar Aredia; esto es particularmente importante en los pacientes tratados con diuréticos.

Después de comenzar el tratamiento con Aredia deben medirse los parámetros metabólicos relacionados con la hipercalcemia, a saber, concentraciones séricas de calcio, fosfato, magnesio y potasio. Los pacientes sometidos previamente a cirugía de la tiroides pueden presentar una predisposición particular a la hipocalcemia debido a un hipoparatiroidismo relativo.

En los pacientes con cardiopatía, sobre todo los ancianos, una sobrecarga salina adicional podría precipitar una insuficiencia cardíaca (insuficiencia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca congestiva). En consecuencia, es necesario evitar una hiperhidratación, particularmente ante un riesgo de insuficiencia cardíaca. La fiebre (síndrome pseudogripal) también podría contribuir a este deterioro.

Los pacientes anémicos, leucocitopénicos o trombocitopénicos requieren una evaluación hematológica regular.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Los bisfosfonatos, incluido Aredia, se han asociado con toxicidad renal que se manifiesta con un deterioro de la función renal y posiblemente insuficiencia renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal que evolucionó a insuficiencia renal y diálisis tras la dosis inicial o una sola dosis de Aredia. También se ha señalado un deterioro de la función renal (incluida insuficiencia renal) tras el tratamiento a largo plazo con Aredia en pacientes con mieloma múltiple.

Dado que Aredia se excreta en forma intacta principalmente por vía renal, puede ser mayor el riesgo de reacciones adversas renales en los pacientes con disfunción renal.

Debido al riesgo de un deterioro clínico importante de la función renal que puede evolucionar a insuficiencia renal, las dosis individuales de Aredia no deben ser superiores a 90 mg y debe respetarse el tiempo de infusión.

Se recomienda vigilar la función renal como con todos los bisfosfonatos intravenosos, por ejemplo midiendo la creatinina sérica antes de cada dosis de Aredia.

En los pacientes que reciben infusiones frecuentes de Aredia durante un periodo prolongado, sobre todo en aquellos con nefropatía preexistente o predisposición a disfunción renal (p.ej. pacientes con mieloma múltiple y/o hipercalcemia de origen tumoral), deben medirse los parámetros de laboratorio y clínicos convencionales de la función renal antes de cada dosis de Aredia.

En los pacientes con metástasis óseas o mieloma múltiple debe suspenderse la administración de Aredia en caso de deterioro de la función renal.

Aredia no debe administrarse junto con otros bisfosfonatos ya que no se han investigado sus efectos combinados.

Disfunción hepática

Como no se dispone de datos clínicos en pacientes con disfunción hepática grave, es imposible dar recomendaciones específicas para esta población; en todo caso, se requiere precaución al administrar Aredia a estos pacientes.

Embarazo y lactancia

Aredia no debe administrarse a mujeres embarazadas salvo en casos de hipercalcemia posiblemente mortal, y la lactancia debe evitarse durante el tratamiento.

Suplementos de calcio y vitamina D

En ausencia de hipercalcemia, los pacientes con metástasis óseas predominantemente líticas o con mieloma múltiple, con predisposición a deficiencias de calcio o de vitamina D, así como los pacientes con enfermedad de Paget, deben recibir suplementos orales de calcio y vitamina D a fin de minimizar el riesgo de hipocalcemia.

Osteonecrosis de la mandíbula

La Osteonecrosis de la mandíbula se ha descrito fundamentalmente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, entre ellos Aredia. Muchos de estos pacientes también recibían quimioterapia y

corticoesteroides, y una gran mayoría presentaba signos de infección local, como osteomielitis.

Los datos de farmacovigilancia y la literatura científica sugieren un aumento de la incidencia de Osteonecrosis de la mandíbula en función del tipo de tumor (cáncer de mama avanzado, mieloma múltiple), y del estado odontológico (extracción, enfermedad periodontal o traumatismos locales, entre ellos los producidos por prótesis mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una higiene bucal adecuada y someterse a un examen dental con medidas preventivas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar intervenciones odontológicas invasivas, dentro de lo posible. Si el paciente desarrolla Osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental podría exacerbar este estado. No hay datos que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reducirá el riesgo de Osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que deben someterse a intervenciones odontológicas. Para definir la estrategia terapéutica para cada paciente, el médico deberá basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur con la administración de bisfosfonatos, sobre todo en pacientes que reciben un tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba de la cresta supracondílea. Estas fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes comienzan a sentir dolor en el muslo o la ingle, a menudo asociado con radiografías de fracturas por fatiga, varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas son a menudo bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Aredia que presentan una fractura sostenida de la diáfisis femoral. También se ha informado que estas fracturas pueden mostrar una consolidación defectuosa. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Aredia hasta que se efectúe la evaluación del paciente, en función de la valoración individual de los beneficios y riesgos. Aunque se han notificado casos de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Aredia, no se ha establecido una relación causal con el medicamento.

Se debe aconsejar a los pacientes que, durante el tratamiento con Aredia, comuniquen a su médico cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle. Además, si un paciente presenta dichos síntomas, debe ser objeto de una evaluación para detectar una posible fractura incompleta del fémur.

Dolor osteomuscular

Durante la farmacovigilancia se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, y en ocasiones incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos (incluido Aredia). El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas fue de un día a varios meses de haber empezado el tratamiento. La mayoría de los pacientes señalaron un alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó una recidiva sintomática tras la reexposición al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

3.4.37. TERBINAFINA MK 250 mg TABLETAS

Expediente : 19965019
Radicado : 12012046
Fecha : 2012/02/16
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene terbinafina clorhidrato equivalente a 250 mg de terbinafina base.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antimicótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la terbinafina. No usar en pacientes con niveles muy bajos de creatinina.

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

- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir Versión 13/02/2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: No administrar en insuficiencia hepática y renal.

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 para el producto de la referencia.

- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir Versión 13/02/2012.

Nuevas contraindicaciones: Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes de la formula. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias: No administrar en insuficiencia hepática y renal.

**3.4.38. SAPHRIS® TABLETAS SUBLINGUALES 10 mg
SAPHRIS® TABLETAS SUBLINGUALES 5 mg**

Expediente : 20021216 / 20021218
Radicado : 12014640
Fecha : 2012/02/24
Interesado : MSD

Composición:

Cada tableta sublingual contiene asenapina maleato 14,06mg equivalente a asenapina 10 mg

Cada tableta sublingual contiene asenapina maleato equivalente a asenapina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta sublingual.

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y para el tratamiento de episodios maníacos asociados a la enfermedad bipolar I.

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

Advertencias y precauciones especiales para la utilización: pacientes mayores con psicosis relacionada con demencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Convulsiones. La posibilidad de un intento de suicidio. Hipotensión ortostática. Disquinesia tardía. Hiperprolactinemia. Intervalo QT. Hiperglicemia y diabetes mellitus. Disfagia. Regulación de la temperatura corporal. Pacientes con alteración hepática severa.

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 estudiar y aprobar, el inserto e información para prescribir, versión 12 del 2011, para el producto de la referencia.

Lo anterior, teniendo en cuenta el concepto emitido en Acta N° 55 de 2011, numeral 3.6.4; con el fin de incluir la información para el paciente y para los profesionales de la salud sobre el riesgo de reacciones alérgicas serias posteriores al uso de asenapina maleato, así como información importante sobre reacciones adversas reportadas durante el post-mercado y reacciones adversas presentadas en recién nacidos de madres que utilizaron antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo.

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

Adevertencias y precauciones especiales para la utilización:

Para mayores con psicosis relacionada con demencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Convulsiones. La probabilidad de un intento de suicidio. Hipotensión ortostática. Disquinesia tardía. Hiperprolactinemia. Intervalo QT. Hiperglicemia y diabetes miellitus. Disfagia. Regulación de la temperatura corporal. Pacientes con alteración hepática severa. Reacciones de hipersensibilidad Tipo I que incluyen anafilaxia y angioedema. En muchos casos estas reacciones se producen después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxis, angioedema, hipotensión, taquicardia, hinchazón de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser educados para reconocer los signos y síntomas de una reacción alérgica grave y aconsejados para que se pongan en contacto de inmediato con un profesional médico si experimentan alguno de esos síntomas mientras toman asenapina maleato.

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, las nuevas contraindicaciones, advertencias y precauciones, el inserto y la información para prescribir, versión 12 del 2011,

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

Adevertencias y precauciones especiales para la utilización:

Para mayores con psicosis relacionada con demencia. Síndrome neuroléptico maligno (SNM). Convulsiones. La probabilidad de un intento de suicidio. Hipotensión ortostática. Disquinesia tardía. Hiperprolactinemia. Intervalo QT. Hiperglicemia y diabetes miellitus.

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



Disfagia. Regulación de la temperatura corporal. Pacientes con alteración hepática severa. Reacciones de hipersensibilidad Tipo I que incluyen anafilaxia y angioedema. En muchos casos estas reacciones se producen después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxis, angioedema, hipotensión, taquicardia, hinchazón de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea.

Los pacientes deben ser educados para reconocer los signos y síntomas de una reacción alérgica grave y aconsejados para que se pongan en contacto de inmediato con un profesional médico si experimentan alguno de esos síntomas mientras toman asenapina maleato.

Siendo las 17:00 horas del 24 de mayo de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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

