

COMISIÓN REVISORA

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
BIOLÓGICOS**

ACTA No. 48

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

26 DE SEPTIEMBRE DE 2012

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
 - 3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA**
 - 3.7. REVISIONES DE OFICIO**
 - 3.6. INFORMES DE SEGURIDAD**
 - 3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN**

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

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

Dra. Olga Lucía Melo Trujillo
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Secretaria Ejecutiva:
Dra. Nelly Herrera Parra

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. RITALINA LA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 20 mg RITALINA LA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 40 mg

Expediente : 19930175 / 19930177
Radicado : 12050683
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Alkermes Gainesville LLC.

Composición:

- Cada cápsula de liberación modificada contiene 20 mg de clorhidrato de metilfenidato.
- Cada cápsula de liberación modificada contiene 40 mg de clorhidrato de metilfenidato.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada.

Indicaciones: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, DSM-IV[69].

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metilfenidato o cualquiera de los excipientes, ansiedad y tensión, agitación e hipertiroidismo. Enfermedades cardiovasculares preexistentes, como hipertensión arterial grave, angina de

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



pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos). Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminooxidasa (MAO) o en un plazo de un mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos debido al riesgo de crisis hipertensiva. Glaucoma, feocromocitoma; diagnóstico o antecedentes familiares de síndrome de Gilles de la Tourette.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.2. DRUGTECH QUETIDIN XR 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20049592
Radicado : 2012071408
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene quetiapina fumarato equivalente a 150 mg de quetiapina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada.

Indicaciones: Esquizofrenia, trastorno bipolar incluyendo episodios maniacos asociados con trastorno bipolar, episodios depresivos asociados con trastorno bipolar, tratamientos de mantenimientos del trastorno bipolar I (Episodio maniaco, mixto o depresivo) en combinación con un estabilizador del ánimo (Litio o Valproato).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

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: Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica.

El paciente debe informar a su médico si tiene antecedentes alérgicos a unos de los componentes del producto.

Dosificación y Grupo Etario:

Según indicación del médico en individuos mayores de 18 años.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución comparativos, de acuerdo con el Acta No. 43 de 2011, para el producto de la referencia.

**3.2.3. CIMOXEN XR 1000 mg
CIMOXEN XR 500 mg**

Expediente : 20043948

Radicado : 12050716 / 2012005775

Fecha : 2012/06/22

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano La Francol S.A.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de ciprofloxacino clorhidrato.
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de ciprofloxacino clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada.

Indicaciones: Indicado en infecciones producidas por gérmenes sensibles a la ciprofloxacina; infecciones complicadas del tracto urinario, inclusive la pielonefritis aguda no complicada.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a otro producto quimioterapéutico quinolónico o a

cualquiera de los excipientes. La administración concomitante de ciprofloxacina y tizanidina está contraindicada, pues puede seguirse de un incremento adverso de las concentraciones séricas de tizanidina asociado a efectos secundarios de repercusión clínica (hipotensión, somnolencia, sopor).

Precauciones y advertencias: Embarazo, niños menores de 18 años, epilepsia, trastornos renales y hepáticos. Evite las fluoroquinolonas en pacientes con historia conocida de Miastenia grave.

Dosificación y grupo etario: 1 tableta al día salvo otra recomendación médica.

Posología (dosis e intervalo posológico): Salvo indicación contraria, las dosis recomendadas son éstas:

Ciprofloxacina de liberación prolongada 1000 mg: Un comprimido de 1000 mg al día durante 7 a 14 días.

Ancianos: Los ancianos recibirán la dosis más baja posible, en función de la gravedad del proceso y de su función renal.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 22 de 2012 numeral 3.2.5., para continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda NO aceptar los estudios presentados por el interesado por cuanto, debe demostrar la eficiencia del sistema de entrega versus un producto de referencia de manera simultánea.

3.2.4. DILTIASYN 120 mg CÁPSULAS

Expediente : 19929578
Radicado : 12048767
Fecha : 2012/06/15
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación sostenida contiene diltiazem clorhidrato 120 mg.

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



Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Antianginoso, hipertensión leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia hepática o renal. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes geriátricos y en aquellos que reciben digitálicos y betabloqueadores.

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

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

3.2.5. METOTREXATO 2.5 mg

Expediente : 19927154
Radicado : 2011137780
Fecha : 2012/06/21
Interesado : Monte Verde S.A

Composición: Cada tableta contiene 2,5 mg de metotrexato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, carcinosarcoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angiodema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

El grupo de medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 19 de 2002 numeral 2.3.13, debe presentar estudios farmacocinéticos, para el producto de la referencia.

**3.2.6. MAXGALIN 75
MAXGALIN 150
MAXGALIN 300**

Expediente : 20049003
Radicado : 2012064523
Fecha : 2012/06/06
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd (India)

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene 75 mg de pregabalina.
Cada cápsula de gelatina dura contiene 150 mg de pregabalina.
Cada cápsula de gelatina dura contiene 300 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Tratamiento del dolor neuropático en adultos. Como terapia coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria.

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

Precauciones y Advertencias:

Angioedema

Se han presentado informes postcomercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y prolongado con pregabalina. Los síntomas incluyeron inflamación del rostro, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Existieron informes de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirieron tratamiento de emergencia. Debe interrumpirse inmediatamente la pregabalina en pacientes con estos síntomas.

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



Debe tenerse precaución cuando se prescribe pregabalina a pacientes que han presentado episodios previos de angioedema. Además, en pacientes que están tomando otros medicamentos asociados con angioedema (por ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [inhibidores ACE]) pueden estar en mayor riesgo de desarrollar angioedema.

Hipersensibilidad

Se han presentado informes postcomercialización de hipersensibilidad en pacientes poco tiempo después de iniciado el tratamiento con pregabalina. Las reacciones adversas incluyeron enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, sarpullido, disnea y sibilancias. En pacientes que presenten estos síntomas deberá discontinuarse inmediatamente pregabalina.

Interrupción de Medicamentos Antiepilépticos (MAE)

Como se hace con todos los MAE, interrumpa gradualmente la pregabalina para minimizar la posibilidad de aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con trastornos epilépticos. Si se interrumpe la pregabalina, disminuya gradualmente el medicamento durante mínimo una semana.

Conductas e Ideas Suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (MAE), incluida pregabalina, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que los toman para cualquier indicación. Deberán controlarse los pacientes tratados con algún MAE para cualquier indicación con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, ideas o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual de conducta o estado de ánimo.

Edema Periférico

El tratamiento con pregabalina puede producir edema periférico. En los ensayos a corto plazo de pacientes con cardiopatía clínicamente significativa o enfermedad cardiovascular periférica, no ha existido ninguna asociación aparente entre el edema periférico y las complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios en las pruebas de laboratorio que sugieran deterioro de la función renal o hepática.

Mareo y Somnolencia

La pregabalina puede producir mareo y somnolencia. Informe a los pacientes que la pregabalina puede producir mareo y somnolencia que podría deteriorar su capacidad para realizar tareas como conducir u operar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

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



Terapia adyuvante para pacientes adultos con crisis epilépticas de inicio rápido Pregabalina cápsulas una dosis de 150 a 600 mg/día ha demostrado ser eficaz como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial en adultos. Tanto los perfiles de eficacia como de eventos adversos de pregabalina cápsulas han demostrado estar relacionados con la dosis. Administrar la dosis diaria total en dos o tres dosis divididas. En general, se recomienda que los pacientes inicien con una dosis diaria total no mayor de 150 mg/día (75 mg dos veces al día o 50 mg tres veces al día). Con base en la respuesta de cada paciente y la tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a un máximo de 600 mg/día. Debido a que pregabalina cápsulas se elimina principalmente vía renal, deberá ajustarse la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. El efecto de la tasa de aumento de la dosis sobre la tolerabilidad de pregabalina cápsulas no se ha estudiado formalmente.

La eficacia de pregabalina cápsulas como tratamiento complementario en pacientes que toman gabapentina no se ha evaluado en los ensayos controlados. Por lo tanto, no se proporcionan recomendaciones de administración para utilizar pregabalina cápsulas con gabapentina.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Debido a que las reacciones adversas dependen de la dosis y a que pregabalina cápsulas se elimina principalmente vía renal, deberá ajustarse la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. El ajuste de la dosis debe basarse en la depuración renal (CLcr) de los pacientes con insuficiencia renal.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.7. OXCARBAZEPINA 150 mg TABLETAS RECUBIERTAS OXCARBAZEPINA 300 mg TABLETAS RECUBIERTAS OXCARBAZEPINA 600 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20049554

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

Radicado : 2012070923
Fecha : 2012/06/22
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Jewim Pharmaceutical (Shandong) CO., Ltd.

Composición:

Cada Tableta contiene 150 mg de oxcarbazepina.
Cada Tableta contiene 300 mg de oxcarbazepina.
Cada Tableta contiene 600 mg de oxcarbazepina.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico clónicas, en monoterapia o combinado, en adultos y niños = 6 años.

Antineurálgico, como monoterapia o terapia combinada en condiciones clínicas en las que exista dolor de características neuropáticas como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino y otras neuropatías dolorosas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la oxcarbazepina. Insuficiencia renal y hepática. Embarazo, lactancia. Niños menores de 5 años. No debe discontinuarse abruptamente, y deben realizarse análisis hematológicos periódicos.

Precauciones y Advertencias: Hipersensibilidad: Debe señalarse que aproximadamente el 25 - 30% de los pacientes que han mostrado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina pueden presentar reacciones similares con oxcarbazepina. También pueden observarse reacciones de hipersensibilidad (incluso reacciones de hipersensibilidad multiorgánica) en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, ya sea individualmente o en forma conjunta en el contexto de una reacción sistémica.

En general, la oxcarbazepina debe suspenderse inmediatamente si se observan signos y síntomas que sugieran reacciones de hipersensibilidad.

Efectos dermatológicos: Se han señalado muy raramente reacciones dermatológicas graves en asociación con la oxcarbazepina las cuales han incluido síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema multiforme. Puede ser necesario hospitalizar a los pacientes con reacciones dermatológicas graves ya que las afecciones pueden ser muy

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



peligrosas, aunque muy raramente mortales. Se han registrado reacciones asociadas con la oxcarbazepina tanto en niños como en adultos. La mediana del tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han señalado varios casos aislados de recurrencia de la reacción cutánea grave al reintroducir la oxcarbazepina. Si un paciente presenta una reacción cutánea con la oxcarbazepina debe considerarse la posibilidad de suspenderlo y prescribir otro antiepiléptico.

Hiponatremia: En hasta el 2,7% de los pacientes tratados con oxcarbazepina se han observado concentraciones séricas de sodio <125 mmol/l, generalmente asintomáticas y que no han requerido ningún ajuste del tratamiento. La experiencia adquirida en los estudios clínicos muestra que las concentraciones séricas de sodio regresan a niveles normales al reducir la dosis de oxcarbazepina, al suspenderlo o al administrar al paciente un tratamiento conservador (p. ej., limitando la ingesta de líquidos). Antes de empezar el tratamiento deben medirse las concentraciones séricas de sodio en pacientes con afecciones renales preexistentes asociadas con un bajo nivel de sodio o en pacientes tratados conjuntamente con medicamentos hiponatremicos (p. ej., diuréticos, medicamentos que provocan una secreción inadecuada de hormona antidiurética [ADH]). Posteriormente, tales concentraciones deben medirse aproximadamente después de dos semanas y luego cada mes durante los primeros tres meses de tratamiento, o según lo requiera el estado clínico del paciente. Estos factores de riesgo se aplican especialmente a los pacientes de edad avanzada. En los pacientes que reciben oxcarbazepina y que empiezan un tratamiento hiponatremico debe seguirse el mismo método de verificación de las concentraciones de sodio. En general, si durante el tratamiento con oxcarbazepina surgen síntomas clínicos que sugieren hiponatremia, debe considerarse la medición de las concentraciones de sodio.

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca primaria o secundaria deben pesarse regularmente para detectar una posible retención de líquidos. Si se detecta tal retención o si se deteriora el estado cardiaco, deben verificarse las concentraciones séricas de sodio. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua constituye una medida correctiva importante. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy raramente alteraciones de la conducción cardiaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos hepáticos: Se han señalado muy raramente casos de hepatitis, que en su mayoría se resolvieron favorablemente. Si se sospecha de hepatitis debe considerarse la suspensión de oxcarbazepina.

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



Efectos hematológicos: Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con oxcarbazepina. Sin embargo, debido a la incidencia muy baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedad subyacente, comedicación), es imposible establecer una relación de causa y efecto. Si aparecen signos de depresión medular importante, debe considerarse la suspensión del tratamiento.

Anticonceptivos hormonales: Debe advertirse a las mujeres en edad de procrear que la coadministración de oxcarbazepina y de anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos. Al recibir oxcarbazepina se recomienda utilizar adicionalmente métodos anticonceptivos no hormonales. **Alcohol:** Debe tenerse precaución al consumir alcohol durante el tratamiento con oxcarbazepina debido a un posible efecto sedante aditivo.

Supresión del medicamento: Como todos los antiepilépticos, la oxcarbazepina debe suspenderse progresivamente para minimizar el posible aumento de la frecuencia de convulsiones.

En caso de antecedente de alergia a la carbamazepina. Monitorear el sodio sérico. Precaución en pacientes con disfunción cardíaca y en pacientes de edad avanzada.

No existe antídoto específico para los casos de sobredosis. El manejo es sintomático, que incluye lavado gástrico, control de las alteraciones de líquidos y electrolitos. Monitoreo cardíaco y respiratorio y se puede requerir la hospitalización en una UCI.

En un estudio realizado con ratas la oxcarbazepina causó teratogenicidad y esto se asoció con toxicidad materna y toxicidad embriofetal, usando dosis de 300 a 1000 mg/kg. Está demostrado que la oxcarbazepina y su metabolito activo atraviesa la placenta y pasan a la leche materna. De allí que para su uso durante el embarazo y la lactancia, el médico debe sopesar la relación riesgo/beneficio y si es necesario utilizar el producto, suministrar la dosis más baja de oxcarbazepina. Los antiepilépticos agravan el déficit de ácido fólico, por lo cual es importante suministrar suplementos adicionales de éste. **Pediatría:** No se tiene experiencia de manejo en menores de cinco (5) años.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología: La oxcarbazepina es adecuada en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos. En los dos casos, el tratamiento se inicia con una dosis clínica eficaz dividida en dos tomas. La dosis puede aumentarse en

función de la respuesta clínica del paciente. Al introducir el tratamiento con oxcarbazepina para reemplazar otros antiepilépticos, la dosis de estos últimos debe disminuirse progresivamente. Al administrarse como tratamiento complementario, en vista de que aumentará la carga total de antiepilépticos, puede ser necesario disminuir la dosis del (de los) antiepiléptico(s) coadministrado(s) y/o aumentar más lentamente la dosis de oxcarbazepina. Las siguientes recomendaciones posológicas se aplican a todos los pacientes, salvo a aquellos con deficiencia renal. No es necesario vigilar las concentraciones plasmáticas del medicamento para optimizar el tratamiento con oxcarbazepina.

Adultos y pacientes de edad avanzada

- **Monoterapia:** El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg al día (8 - 10 mg/kg/día) divididas en dos tomas. Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis entre 600 mg/día y 2400 mg/día. Si existe una indicación clínica para aumentar la dosis, pueden efectuarse incrementos máximos de 600 mg/día aproximadamente cada semana hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. En un entorno hospitalario controlado, la dosis se ha aumentado hasta 2400 mg/día en 48 horas.

- **Tratamiento complementario:** El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg al día (8 - 10 mg/kg/día) dividida en dos tomas. Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis entre 600 mg/día y 2400 mg/día. Si existe una indicación clínica para aumentar la dosis, pueden efectuarse incrementos máximos de 600 mg/día aproximadamente cada semana hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

No se han evaluado en estudios clínicos dosis diarias superiores a 2400 mg/día. Es limitada la experiencia con dosis de hasta 4200 mg/día.

Niños: La monoterapia y el tratamiento complementario con oxcarbazepina deben iniciarse con una dosis de 8 - 10 mg/kg/día dividida en dos tomas. En un estudio sobre el tratamiento complementario en niños (de 3 a 17 años), en el que se pretendía alcanzar la dosis diaria de 46 mg/kg/día, la mediana de la dosis diaria fue de 31 mg/kg/día (6 - 51 mg/kg/día). En un estudio sobre el tratamiento complementario en niños (mayores de 1 mes y menores de 4 años), en el que se pretendía alcanzar la dosis diaria de 60 mg/kg/día, el 56% de los pacientes alcanzó una dosis final de por lo menos 55 mg/kg/día. Si existe una indicación clínica para aumentar la dosis inicial, pueden efectuarse incrementos máximos de 10 mg/kg/día aproximadamente cada semana hasta una dosis máxima de 60 mg/kg/día, para alcanzar la respuesta clínica deseada.

Pacientes con deficiencia renal: En los pacientes con deficiencia renal (depuración de creatinina <30 mL/min), el tratamiento con oxcarbazepina debe

empezarse con la mitad de la dosis inicial normal (300 mg/día) y aumentarse lentamente hasta alcanzar la repuesta clínica deseada (ver Farmacocinética).
 Interacciones entre oxcarbazepina y otros antiepilépticos

Antiepiléptico coadministrado	Influencia de oxcarbazepina en la concentración del antiepiléptico	Influencia del antiepiléptico en la concentración de MHD
Carbamazepina	Disminución del 0 - 22%	Disminución del 40%
Clobazam	No se ha estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No se ha estudiado	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14 - 15%	Disminución del 30 - 31%
Fenitoína	Aumento del 0 - 40%	Disminución del 29 - 35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0 - 18%

In vivo, las concentraciones plasmáticas de fenitoína aumentaron hasta un 40% al administrar dosis de oxcarbazepina >1200 mg/día. Por lo tanto, con dosis de oxcarbazepina >1200 mg/día en el marco de un tratamiento complementario, puede ser necesario reducir la dosis de fenitoína. En cambio, las concentraciones de fenobarbital aumentan levemente (15%) al coadministrarlo con oxcarbazepina. Se ha demostrado que los potentes inductores de las formas del citocromo P450 (como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital) disminuyen las concentraciones plasmáticas de MHD (29 - 40%). No se ha observado autoinducción con oxcarbazepina.

Anticonceptivos hormonales: Se demostró que oxcarbazepina influye en dos componentes de un anticonceptivo oral, el etinilestradiol (EE) y el levonorgestrel. Por lo tanto, la coadministración de anticonceptivos hormonales puede provocar la ineficacia de estos últimos.

Antagonistas del calcio: Después de la coadministración repetida de oxcarbazepina las AUC del felodipino disminuyeron un 28%. En cambio, las concentraciones plasmáticas se mantuvieron en el intervalo terapéutico

recomendado. Por otro lado, el verapamilo redujo un 20% las concentraciones plasmáticas del MHD, aunque esta reducción no se consideró de importancia clínica.

Condición de venta: Venta con fórmula facultativa.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles comparativos con referencia al estudio in vivo, para los productos de la referencia.

3.2.8. INFLAXEN 20 mg INFLAXEN 100 mg

Expediente : 19963298 / 19963299
Radicado : 12050704
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Subdirección de Registros Sanitarios.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de leflunomida micronizada.

Cada cápsula blanda contiene 100 mg de leflunomida micronizada.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Artritis psoriásica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante). Lactancia y menores de 18 años.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión la aprobación de los estudios Farmacocinéticos de los productos de la referencia con el fin de continuar el proceso de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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



recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia y continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

3.2.9. AMIODARONA CLORHIDRATO 200 mg TABLETAS

Expediente : 19929035
Radicado : 2012072602
Fecha : 2012/06/26
Interesado : Pentacoop S.A.
Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene amiodarona clorhidrato 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Taquiarritmias supraventriculares nodales y ventriculares, síndrome de Wolff Parkinson White.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al yodo, bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular idiopático o secundario, bloqueo auriculoventricular, trastornos tiroideos y embarazo. Durante el tratamiento se debe evitar la exposición a los rayos solares.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio de biodisponibilidad comparativo de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 19 de 2002, numeral 2.3.13.

3.2.10. TAMSULOSINA 0,4 mg CÁPSULAS RETARD

Expediente : 20049709
Radicado : 2012072732
Fecha : 2012/06/26
Interesado : Sanofi – Aventis 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



Fabricante : Cornileus Pharmaceutical Ltda., con Domicilio en la India
(fabricante de los pellets). Sanofi-Aventis de Colombia S.A., con
Domicilio en Cali-Colombia

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 0,4 mg de
Tamsulosina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada.

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de Hiperplasia
Prostática Benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historias de hipotensión
ortostática, insuficiencia hepática grave. Antes de iniciar el tratamiento el
paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de
otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia
prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos
regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de
necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata.

Precauciones y Advertencias: Como con otros bloqueadores A1, durante el
tratamiento con la Tamsulosina puede producirse en casos individuales un
descenso de la presión arterial que, en raras ocasiones, puede provocar
síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el
paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas desaparezcan.
Antes de iniciar la terapia con el medicamento, el paciente debe ser examinado
para descartar la presencia de otras patologías que puedan causar los mismos
síntomas de la hiperplasia prostática benigna, como el cáncer de próstata.
Antes del tratamiento, y a intervalos regulares a partir del inicio del mismo,
deberá realizarse un tacto rectal y siempre que sea necesario una
determinación del antígeno específico prostático (PSA). Debe tenerse
precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal severa
(depuración de creatinina menor de 10 ml/min), ya que estos pacientes no han
sido estudiados. No hay datos disponibles si la Tamsulosina afecta
adversamente la capacidad para conducir o manejar máquinas. Sin embargo,
con respecto a esto los pacientes deben ser conscientes de que pueden ocurrir
mareos.

Dosificación y Grupo Etario: 1 cápsula 1 vez al día tomada después del
desayuno. La cápsula debe ser deglutida entera con líquido (alrededor de 150
ml). Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse ya que esto interferiría con la
liberación controlada del principio activo.

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



Vía de administración: Oral.

Interacciones: La administración concomitante de cimetidina produce una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina y furosemida un descenso, pero como los valores se mantienen dentro del rango normal no es necesario realizar cambios posológicos. El diclofenac y la warfarina, sin embargo, pueden incrementar la tasa de eliminación de tamsulosina. La administración simultánea de otros antagonistas del receptor α_1 -adrenérgico puede producir efectos hipotensores.

Efectos Adversos: Durante el uso de Tamsulosina se han comunicado las siguientes reacciones adversas: Mareo, eyaculación anormal y con menor frecuencia (1-2%) cefalea, astenia, hipotensión postural, palpitaciones y rinitis. Reacciones gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento pueden ocurrir ocasionalmente. Reacciones de hipersensibilidad como rash, prurito y urticaria pueden ocurrir ocasionalmente, raramente se ha reportado angiodema. Rara vez ha sido reportado síncope. Muy rara vez ha sido reportado priapismo. Los pacientes deben acudir al médico si ocurren erecciones prolongadas y dolorosas.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios farmacocinéticos realizados simultáneamente con un comparador de referencia

3.2.11. TAMSULOSINA 0.4 mg CÁPSULAS RETARD

Expediente : 19984678
Radicado : 12053895 / 2011142045 / 2012076648
Fecha : 2012/07/04 - 2012/07/05
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
Fabricante : Cornelius Pharmaceutical Ltda (Fabricante de los Pellets)
Sanofi Aventis de Colombia S.A (Encapsulado y empaçado)

Composición: Cada cápsula retard contiene tamsulosina clorhidrato equivalente a 0.4 mg de tamsulosina.

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 de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, historias de hipotensión ortostática, insuficiencia hepática grave. Antes de iniciar el tratamiento el paciente debe ser sometido a examen médico a fin de excluir la presencia de otras patologías que puedan originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares debe procederse a la exploración por tacto rectal y en caso de necesidad a determinación del antígeno específico de la próstata.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 12 de 2012 numeral 3.2.15., por medio de la cual solicita la reconsideración de dicho concepto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora **NO** recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos por cuanto, el estudio debe ser realizado simultáneamente con un comparador de referencia.

3.2.12. EFEXOR® XR 37.5 mg CÁPSULAS

Expediente : 19931663
Radicado : 2012077422
Fecha : 2012/07/06
Interesado : Pfizer S.A.
Fabricante : Wyeth Ayerst Research.

Composición: Cada cápsula de Efexor ® XR 37.5 mg contiene 42.43 mg de Venlafaxina HCl, equivalente a 37.5 mg de Venlafaxina base.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: Medicamento alternativo en el manejo de la depresión y la ansiedad asociada a la misma. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. Tratamiento del trastorno de pánico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, Lactancia y menores de dieciocho (18) años de edad. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO, hipertensión persistente o no controlada.

Advertencias: Debe administrarse con precaución en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, los cuales requieren ajustes en la dosificación. Después de administrar el medicamento durante varios días su supresión requiere un descenso gradual de la medicación. No administrar antes de 14 días después de haber suspendido los inhibidores de la MAO, ni administrar inhibidores de la MAO, antes de 7 días de haber suspendido la venlafaxina, debe establecerse un monitoreo periódico de la presión arterial.

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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Perfiles de disolución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción y los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

3.2.13. ANALPER RUB CREMA TÓPICA

Expediente : 20046432
Radicado : 2012078378
Fecha : 2012/07/10
Interesado : Laboratorios La Sante S.A.
Fabricante : Arbofarma S.A.

Composición: Diclofenaco dietilamonio 1,16% equivalente a 1% de Diclofenaco sódico y Salicilato de metilo 6%.

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Analgésico, antiinflamatorio, rubefaciente coadyuvante en el manejo de traumatismos locales.

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



Contraindicaciones: Hipersensibilidad reconocida a las sustancia activa, o alguno de los componentes de la fórmula, hepatopatía activa, diátesis hemorrágica, disfunción renal grave, porfiria y en pacientes que han sufrido asma o pólipos nasales cuando se les ha administrado ácido acetilsalicílico; ni en mujeres embarazadas.

Advertencias: No se administre a menores de 12 años.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.14. METOPROLOL TARTRATO TABLETAS CUBIERTAS 50 mg

Expediente : 19930442
Radicado : 2012080152
Fecha : 2012/07/13
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50 mg de metoprolol tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.15. METOPROLOL TARTRATO 100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19930444
Radicado : 2012080156
Fecha : 2012/07/13
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de metoprolol tartrato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Antianginoso, antiarrítmico, antihipertensor.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabólica, bradicardia sinusal ó bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2.16. DILTIASYN LP 300 mg

Expediente : 41102

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



Radicado : 12058353
Fecha : 2012/07/17
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie

Composición: Cada cápsula contiene diltiazem clorhidrato equivalente a 300 mg de diltiazem.

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Indicaciones: Cardiopatía isquémica, hipertensión arterial leve y moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, bloqueo auriculo-ventricular, adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca congestiva.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos como prueba de la Biodisponibilidad de las Cápsulas de Diltiasyn 300 mg liberación sostenida para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados por el interesado como evidencia de la eficacia del sistema de entrega en el proceso de absorción para el producto de la referencia.

3.2. EUTIROX 112 mcg.

Expediente : 19987944
Radicado : 2012101827
Fecha : 2012/09/25
Fecha recibido C.R.: 25/09/2012
Interesado : Grupo de Medicamentos Subdirección de Registro

Composición: Cada tableta contiene 112 mcg de Levotiroxina Sodica.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Suplemento de la hormona tiroidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Tirotoxicosis, insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en enfermedad cardíaca, hipertensión y en pacientes ancianos.

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 los perfiles de disolución allegados para el producto de la referencia con el nuevo fabricante Merck S.A de C.V domiciliado en Mexico. Los estudios presentados son los mismos para todas las concentraciones del producto (88 mcg, 112 mcg, 175 mcg, 200 mcg, 137 mcg).

Se presentan los perfiles de disolución teniendo en cuenta que dentro de la documentación técnica allegada para la adición del fabricante se encuentra la validación del proceso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los perfiles de disolución, para todas las concentraciones del producto (88 mcg, 112 mcg, 175 mcg, 200 mcg, 137 mcg., con el nuevo fabricante Merck S.A de C.V domiciliado en Mexico, teniendo en cuenta que el proceso de fabricación ha sido validado

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. TRAYENTA®.

Expediente : 20023511
Radicado : 12047503
Fecha : 2012/06/13
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 5 mg linagliptina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Linagliptina está indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico, ya sea como monoterapia o en asociación con metforminas sulfonilúreas o tiazolidinedionas o en asociación con metformina + sulfonilúreas.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, menores de 18 años, embarazo y lactancia.

Advertencias:

General: No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglicemia: la linagliptina como monoterapia mostró una incidencia similar de hipoglicemia con el placebo. En ensayos clínicos de linagliptina como parte de la terapia combinada con agentes desconocidos que causan hipoglicemia (metformina, tiazolidinedionas), las tasas de hipoglicemia notificados con linagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo. Se conoce que las sulfonilúreas causan hipoglicemia, por lo tanto, se recomienda tener precaución cuando se administra linagliptina en combinación con una sulfonilúrea. Adicionalmente, una reducción de la dosis de sulfonilúrea debe ser considerada.

El uso de linagliptina en combinación con insulina no se ha estudiado completamente.

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

Nuevas Indicaciones: Linagliptina está indicada junto con la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glicémico, ya sea como monoterapia o en asociación con metformina, sulfonilúreas, tiazolidinedionas, insulina (con o sin metformina y/o pioglitazona y/o sulfonilúrea) o en asociación con metformina + sulfonilúreas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la evidencia clínica presentada no es suficiente para justificar el uso del medicamento con la insulina.

**3.3.2. VOTRIENT® 200 mg
VOTRIENT® 400 mg**

Expediente : 20024562 / 20024563
Radicado : 12045918
Fecha : 2012/06/06
Interesado : GlaxoSmithKline 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 217 mg de clorhidrato de pazopanib equivalente a 200 mg de pazopanib base.
- Cada tableta contiene 433 mg de clorhidrato de pazopanib equivalente a 400 mg de pazopanib base.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico (RCC por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y precauciones: Efectos hepáticos. Hipertensión. Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. Eventos trombóticos arteriales. Eventos hemorrágicos. Fístula y perforaciones gastrointestinales. Cicatrización de heridas. Hipotiroidismo. Embarazo. Habilidad para desempeñar tareas que requieran discernimiento y habilidades motoras o cognitivas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 08 de 2012 numeral 3.3.1., para continuar el trámite de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

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

Nuevas Indicaciones:

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

Sarcoma de Tejidos Blandos (STS): Votrient está indicado para el tratamiento de pacientes con Sarcoma de Tejidos Blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de Fase III excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

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

Nuevas contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

Efectos hepáticos: Durante la utilización de Votrient se han registrado casos de insuficiencia hepática (incluyendo decesos). En estudios clínicos realizados con Votrient, se observó un incremento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) y bilirrubina. En la mayoría de los casos se han reportado elevaciones aisladas en los niveles de ALT y AST, sin incrementos concomitantes en los niveles de fosfatasa alcalina o bilirrubina. La amplia mayoría (más de 90%) de todas las elevaciones de transaminasas de cualquier grado ocurrieron durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en el Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 3 (NCI CTCAE).

Vigile las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con Votrient y cuando menos cada 4 semanas y por al menos los primeros 4 meses del tratamiento y cuando sea indicado clínicamente. Posteriormente se debe continuar con una vigilancia periódica.

Se proporcionan las siguientes directrices para pacientes con valores iniciales (basales) de bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$.

Los pacientes con incrementos aislados en los niveles de ALT de entre $3 \times \text{ULN}$ y $\leq 8 \times \text{ULN}$ podrían continuar el tratamiento con VOTRIENT bajo una vigilancia semanal de la función hepática, hasta que los niveles de ALT vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen al nivel inicial basal. Los pacientes con niveles de ALT de $> 8 \times \text{ULN}$ deben interrumpir su tratamiento con Votrient hasta que sus niveles vuelvan a ser de Grado 1 (NCI CTCAE) o regresen a la línea basal. Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Votrient excede el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroduzca el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y mida las pruebas hepáticas en suero de manera semanal durante 8 semanas. Después de la reintroducción de Votrient, si se vuelven a presentar elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, entonces se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con VOTRIENT. Si se presentan elevaciones en los niveles de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$ de manera concurrente con elevaciones en los niveles de bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con Votrient. Se debe monitorear a los pacientes hasta que regresen al Grado 1 (NCI CTCAE) o inicial (basal). El pazopanib es un inhibidor de UGT1A1. Puede presentarse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada)

leve en pacientes con síndrome de Gilbert. En pacientes que sólo tengan una hiperbilirrubinemia indirecta leve, síndrome de Gilbert confirmado o presuntivo y elevación de ALT de $> 3 \times \text{ULN}$, debe administrarse según las recomendaciones establecidas para elevaciones aisladas de ALT.

El uso concomitante de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de experimentar elevaciones de ALT, por lo cual debe realizarse con precaución y con monitoreo estrecho. Además de recomendar que los pacientes con insuficiencia hepática leve sean tratados con 800 mg de Votrient una vez al día, y mediante la reducción de la dosis inicial a 200 mg por día en pacientes con insuficiencia moderada, no se han establecido otros lineamientos para modificar la dosis con base en los resultados de las pruebas de función hepática en suero durante el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática preexistente.

Hipertensión: En estudios clínicos con pazopanib, han ocurrido eventos de hipertensión incluyendo crisis hipertensiva. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient, se deberá controlar adecuadamente la presión arterial. Se debe vigilar a los pacientes para controlar su hipertensión temprano después del inicio del tratamiento (no más de una semana después de iniciar Votrient) y en forma frecuente para asegurar el control de la presión arterial; en cuyo caso, deben ser tratados tempranamente con una combinación de terapia antihipertensiva estándar y reducción o suspensión de Votrient de acuerdo a la clínica. La hipertensión (presión sanguínea sistólica ≥ 150 o presión sanguínea diastólica ≥ 100 mm Hg) se presenta de manera temprana en el ciclo de tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40 % de los casos ocurre por el día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos ocurrió en las primeras 18 semanas). Se debe suspender el tratamiento con Votrient si hay evidencia de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción en la dosis de Votrient.

Disfunción Cardíaca: En ensayos clínicos con Votrient, han ocurrido eventos de disfunción cardíaca tales como insuficiencia cardíaca congestiva y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés). Se reportó insuficiencia cardíaca congestiva en 2 de los 382 sujetos (0.5%) en la población con STS. Se detectaron disminuciones en LVEF en los sujetos que tuvieron una medición posterior al inicio del tratamiento en el 11% de los sujetos (15/140) en el brazo de Votrient en comparación con el 3% (1/39) en el brazo de placebo. Trece de los 15 sujetos en el brazo de Votrient tuvieron hipertensión concurrente, la cual pudo haber empeorado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p.ej., aquellos con tratamiento previo con antraciclina) al incrementar la poscarga cardíaca.

La presión sanguínea debe monitorearse y manejarse de inmediato utilizando una combinación de tratamiento anti-hipertensivo y modificación de dosis de Votrient (interrupción y re-inicio a una dosis reducida con base en el juicio clínico). Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos o síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca hipertensiva. Se recomienda una evaluación inicial y periódica de LVEF en pacientes en riesgo de disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de prolongación del intervalo QT o Torsade de Pointes. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT, o en aquellos con cardiopatías preexistentes pertinentes. Al utilizar Votrient, se recomienda monitoreo inicial (basal) periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) dentro del rango normal.

Eventos tromboticos arteriales: En estudios clínicos realizados con Votrient, se observaron infartos de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. Se han observado eventos fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que se encuentren en mayor riesgo de eventos tromboticos o que hayan tenido un evento dentro de los últimos 6 meses. Se debe tomar una decisión sobre el tratamiento con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo de cada paciente.

Eventos Tromboembólicos Venosos: En estudios clínicos con Votrient, han ocurrido eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa y embolia pulmonar fatal. La incidencia fue mayor en la población con STS (5%) que en la población con RCC (2%).

Eventos hemorrágicos: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han reportado eventos hemorrágicos. Han sucedido eventos hemorrágicos fatales. No se ha estudiado el uso de Votrient en pacientes con antecedentes de hemoptisis, o hemorragia cerebral o gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. VOTRIENT debe ser usado con precaución en pacientes que presenten un riesgo significativo de hemorragia.

Fístula y perforaciones gastrointestinales: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de fístula o perforación gastrointestinal (GI). Se han presentado eventos de perforación fatales. Votrient debe ser usado con precaución en pacientes que estén en riesgo de desarrollar fístula o perforación GI.

Cicatrización de heridas: No se han realizado estudios formales para evaluar el efecto de Votrient en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) podrían afectar la cicatrización de heridas, se debe suspender el tratamiento con Votrient cuando menos 7 días antes de las cirugías programadas. La decisión de reiniciar el tratamiento con Votrient después de la cirugía deberá estar sustentada en el juicio clínico de una cicatrización adecuada de las heridas. Se debe suspender el tratamiento con Votrient en pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo: En estudios clínicos realizados con Votrient, se han presentado eventos de hipotiroidismo. Se recomienda una vigilancia proactiva de las pruebas de función tiroidea.

Proteinuria: En estudios clínicos con Votrient se ha reportado proteinuria. Se recomienda realizar análisis de orina iniciales (basales) y periódicos durante el tratamiento y se debe monitorear a los pacientes si la proteinuria empeora. Se debe descontinuar el uso de VOTRIENT si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Infecciones: Se han reportado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con un desenlace fatal.

Combinación con otros tratamientos anticancerígenos sistémicos: Los estudios clínicos de Votrient en combinación con pemetrexed (cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)) y lapatinib (cáncer cérvico-uterino) terminaron de forma temprana debido a preocupaciones con respecto al aumento de la toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una dosis de combinación segura y efectiva con estos regímenes. Votrient no está indicado para su uso en combinación con otros agentes.

Toxicidad animal juvenil: Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar gravemente el crecimiento y maduración orgánica durante el desarrollo post-natal temprano, Votrient no debe administrarse a pacientes humanos menores de 2 años de edad.

Embarazo: Estudios preclínicos realizados en animales han demostrado la existencia de toxicidad en la reproducción.

Si se utiliza Votrient durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe tratamiento con Votrient, se debe explicar a la paciente el

riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial de procreación que eviten embarazarse mientras reciben tratamiento con Votrient.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda NO aceptar la modificación de indicaciones, propuestas por el interesado para el producto de la referencia por cuanto, la evidencia sigue siendo insuficiente para justificar el balance riesgo/ beneficio, dados los riesgos de alteraciones cardíacas tromboembolismo y neumotórax con apenas un leve incremento en la supervivencia libre de progresión.

3.3.3. ROTARIX® VACUNA

Expediente : 19951123
Radicado : 12044925
Fecha : 2012/06/04
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada frasco vial con polvo liofilizado contiene: Rotavirus Humano vivo atenuado, cepa RIX4414 UI, no menos de $10^{6.0}$ CCID₅₀.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Indicaciones: Indicado para la inmunización activa de lactantes contra la gastroenteritis causada por rotavirus, desde las 5 semanas de edad en adelante. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1.

Contraindicaciones: No debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna o a cualquier componente de la vacuna. No debe administrarse a sujetos con cualquier antecedente de enfermedad gastrointestinal crónica incluyendo cualquier malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan enfermedad febril intensa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. Debe ser pospuesta en los sujetos que padezcan diarrea o vómito. No se ha estudiado específicamente en personas con conocida inmunodeficiencia primaria o secundaria. La vacuna no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus. No está proyectado para uso en adultos, por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante

el embarazo o la lactancia en humanos y no se han hecho estudios de reproducción en animales.

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.
- Inserto versión GDS013/IP111 (22-Jun-2011).
- Información para prescribir versión GDS013/IP111 (indicaciones) (22/06/2011).

Nuevas Indicaciones: Rotarix® está indicado para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el cambio de redacción de la indicación, por cuanto la actual es más explícita en cuanto a su connotación de inmunización activa por serotipos y grupo etario. Por lo anterior no se recomienda aceptar el inserto ni la información para prescribir.

3.3.4. ROTARIX® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 12044921
Fecha : 2012/06/04
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de suspensión oral contiene rotavirus humano atenuado (Cepa RIX4414) cantidad 10X1.000.000 CCID 50

Forma farmacéutica: Suspensión oral.

Indicaciones: Prevención de la gastroenteritis causada por serotipos G1 y no G1 (tales como G2, G3, G4, G9), el curso de la vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede ser administrada desde la edad de 6 semanas. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre la dosis y el curso de la vacunación debe ser completado cerca de las 24 semanas de edad.

Contraindicaciones: No administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix® o a cualquier

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



componente de la vacuna. Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

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.
- Inserto versión GDS010/IPI07 (22/06/2011).
- Información para prescribir versión GDS010/IPI07 (indicaciones) (22/06/2011).

Nuevas Indicaciones: Rotarix® está indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el cambio de redacción de la indicación, por cuanto la actual es más explícita en cuanto a su connotación de inmunización activa por serotipos y grupo etario. Por lo anterior no se recomienda aceptar el inserto ni la información para prescribir.

3.3.5. VOLIBRIS 5 mg VOLIBRIS 10 mg

Expediente : 20001583 / 20001582
Radicado : 12045166
Fecha : 2012/06/05
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de ambrisentan

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de ambrisentan

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar

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



daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 62 de 2011 numerales 3.3.23 y 3.3.24, con el fin de allegar los estudios clínicos solicitados, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión CCDS 6.1 (12-Jun-2011)

CONCEPTO: revisada la documentación allegada, la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora considera que la información allegada no es suficiente para determinar la efectividad y seguridad del producto en pacientes con hipertensión pulmonar clasificación funcional de la OMS, clase I y IV. Por lo tanto, se niega la ampliación de indicaciones.

**3.3.6. LIPITOR TABLETAS 10 mg LIPITOR TABLETAS 20 mg
LIPITOR TABLETAS 40 mg LIPITOR TABLETAS 80 mg**

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527
Radicado : 12049262
Fecha : 2012/06/19
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 10.85 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 10 mg de atorvastatina.
- Cada tableta contiene 21.69 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 20 mg de atorvastatina.
- Cada tableta recubierta contiene 43.38 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 40 mg de atorvastatina.
- Cada tableta recubierta contiene 86.76 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a 80 mg de atorvastatina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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



Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias. Uso pediátrico, niños mayores de seis (6) años.

Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca coronaria sintomática para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad hepática o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior), embarazo y lactancia. Utilícese con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o de consumo importante de alcohol, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado y no tener planes de quedar embarazadas.

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.
- Información para prescribir versión 9.0 de 19 de Marzo de 2012.

Nuevas Indicaciones: Indicaciones unificadas para las 4 concentraciones de Lipitor:

“La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.”.

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 los productos de la referencia:

- La modificación de Indicaciones.
- La Información para prescribir versión 9.0 de 19 de Marzo de 2012.

Nuevas Indicaciones: Indicaciones unificadas para las 4 concentraciones de Lipitor:

“La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.”

3.3.7. HEXABRIX 320

Expediente : 23657
Radicado : 12048657
Fecha : 2012/06/15
Interesado : Inversiones Ajoveco S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene 53,330 g de ácido ioxáglico+ 5,235 g de meglumina

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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



Indicaciones: Medio de contraste para urografía, angiografía cerebral coronaria, arteriografía, histerosalpingografía, examen del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones: Antecedentes alérgicos y de hipersensibilidad al yodo, a los principios activos o a sus componentes o su uso en el espacio subaracnoideo; puede causar convulsiones y muerte. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática severa, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria grave o tirotoxicosis.

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.
- Inserto versión 922032-00 de fecha 12/2011.

Nuevas Indicaciones: Hexabrix 320 está indicado para uso en angiocardiógrafa pediátrica, arteriografía selectiva coronaria con o sin ventriculografía izquierda, arteriografía periférica, aortografía, arteriografía visceral selectiva, la angiografía cerebral, angiografía de sustracción digital intraarterial, angiografía de sustracción digital intravenosa, venografía periférica (flebografía), urografía intravenosa, aumento del contraste de imagen computarizada incluidas imágenes tomográficas la cabeza y cuerpo, artrografía y histerosalpingografía.

Nuevas Contraindicaciones: Hexabrix 320 está contraindicado en mielografía.

La histerosalpingografía no se debe realizar durante el período menstrual; en pacientes embarazadas, en pacientes con infección conocida en cualquier parte del tracto genital, o en pacientes en los que la conización cervical o legrado ha sido realizada dentro de 30 días.

No debe realizarse artrografía si hay infección cerca o en la articulación.

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

Nuevas Indicaciones: Hexabrix 320 está indicado para uso en angiocardiógrafa pediátrica, arteriografía selectiva coronaria con o sin ventriculografía izquierda, arteriografía periférica, aortografía, arteriografía visceral selectiva, la angiografía cerebral, angiografía de

sustracción digital intraarterial, angiografía de sustracción digital intravenosa, venografía periférica (flebografía), urografía intravenosa, aumento del contraste de imagen computarizada incluidas imágenes tomográficas la cabeza y cuerpo, artrografía y histerosalpingografía.

Por otra parte, la Sala recomienda NO aceptar las contraindicaciones por cuanto, eliminó contraindicaciones propias del producto. Por lo anterior, el interesado debe ajustar el inserto y reenviarlo para su evaluación.

**3.3.8. AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg / 4 mL
AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
400 mg / 16 mL**

Expediente : 19956000 / 19956001
Radicado : 12050127
Fecha : 2012/06/21
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada 4 mL contienen 100 mg de bevacizumab.

Cada 16 mL contienen 400 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2A (INF).
- Avastin en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
- Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Contraindicaciones: En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central. Hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto

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

- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 23 de 2012 numeral 3.3.26., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión de marzo 11.
- Información para prescribir corresponde a la versión de marzo 11.

Nuevas Indicaciones:

Avastin® en combinación con Carboplatino paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de ovario con alto riesgo de progresión (estadios III y IV).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que la respuesta no es satisfactoria, por cuanto los resultados de beneficios son estrechos mientras que los efectos adversos siguen siendo más considerables en algunos casos a pesar de que el interesado trata de minimizarlos lo cual es inadecuado por tanto, se ratifica la negación.

3.3.9. AEROVIAL CÁPSULAS (POLVO PARA INHALAR)

Expediente : 19932996
Radicado : 12044889
Fecha : 2012/06/04
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 6 µg de formoterol fumarato + 200 µg de budesonida.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalar (en forma de cápsula)

Indicaciones: Tratamiento regular del asma, cuando conviene utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados) en: Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción corta inhalados (según

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



las necesidades) o pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta 2 de acción corta prolongada inhalados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la budesonida, al formoterol o a la lactosa inhalada. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el tratamiento. El tratamiento no debe comenzarse durante una exacerbación. Administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aortica subvalvular idiopática, hipertensión severa, aneurisma y otros trastornos cardiovasculares tales como: Cardiopatía isquémica, arritmias o insuficiencia cardíaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo QTC. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima CYP3A.

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.

Nuevas Indicaciones:

Adicional a las Actuales: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): tratamiento sintomático de pacientes con EPOC severa (VEF1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

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

Nuevas Indicaciones:

Adicional a las Actuales: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): tratamiento sintomático de pacientes con EPOC severa (VEF1 < 50% del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

3.3.10. LANTUS 100 IU/mL (INSULINA GLARGINA)

Expediente : 19914312 / 19914262
Radicado : 12050675
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada 3 mL de solución contiene 10,9134 mg de insulina glargina (HOE 901) equivalente a 300 U.I. de insulina humana
- Cada vial por 10 mL contiene 36,378 mg de insulina glargina (HOE 901) equivalente a 1000 U.I. de insulina humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con diabetes mellitus cuando se requiere tratamiento con insulina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquiera de sus excipientes. No es la insulina de selección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética, debido a la experiencia limitada, la eficacia y seguridad de esta no han podido ser evaluadas en niños, pacientes con función hepática deteriorada o deterioro renal entre moderado y severo. En los pacientes con deterioro renal, los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido al metabolismo reducido de la insulina. En pacientes con deterioro hepático severo los requerimientos de insulina pueden disminuirse debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y a la reducción del metabolismo de la insulina. En caso de control insuficiente de la glucosa o una tendencia a episodios de hiper o hipo glicemia, la adhesión del paciente al régimen de tratamiento prescrito, los sitios de inyección, la técnica apropiada de inyección y todos los demás factores relevantes deben revisarse antes de considerarse el ajuste de las dosis. Hipoglucemia interacciones medicamentosas con otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, IMAOs, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos de sulfonamida, corticoides, danazol, dióxido, diuréticos, glucagón e isoniazida, estrógenos y glocágenos, derivados de la fenotiazina, somatropina, simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, clonidina, sales de litio, pentamidina, simpaticolíticos. 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 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 Indicaciones.
- Información para prescribir Versión actualizada CCDS V13 – LRC – 5 de Marzo 2012 Revisión Abril 24 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año con diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

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 Información para prescribir Versión actualizada CCDS V13 – LRC – 5 de Marzo 2012 Revisión Abril 24 de 2012.

Nuevas Indicaciones: Tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año con diabetes mellitus cuando se requiera tratamiento con insulina.

**3.3.11. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 5 mg.
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 25 mg.
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 50 mg.
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 100 mg.
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLE 200 mg.**

Expediente : 215612 / 215610 / 19935908 / 215608 / 230133
Radicado : 12050500
Fecha : 2012/06/22
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 5 mg.
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 25 mg.
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 50 mg.
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 100 mg.
Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños mayores de 2 años y adultos con dificultades para tragar, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-

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



clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Trastorno bipolar, como alternativo cuando hay predominio de componentes depresivos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo, lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 62 de 2011 numerales 3. 3.18, 3.3.19, 3.3.20, 3.3.21 y 3.3.22., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011).

Nuevas Indicaciones:

Epilepsia

- Adultos (mayores de 12 años de edad)

Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

- Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Trastorno Bipolar

- Adultos (18 años de edad y mayores)

LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

El interesado desiste de la indicación Lamictal está indicado como monoterapia en el tratamiento de crisis típicas de ausencia.

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 los productos de la referencia:

Nuevas Indicaciones:

Epilepsia

- **Adultos (mayores de 12 años de edad)**

Lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

- **Niños (2 a 12 años de edad)**

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con Lamictal.

Trastorno Bipolar

- **Adultos (18 años de edad y mayores)**

LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- **Exantema:**

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas

después de iniciar el tratamiento con Lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de Lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de Lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños epilépticos es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- Altas dosis iniciales de Lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con Lamictal.
- Uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con Lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el Lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el Lamictal en pacientes que lo

discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con Lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar Lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina.

- **Riesgo de suicidio:**

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo Lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con AEDs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de AEDs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de

ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

- **Agravamiento en el trastorno bipolar:**

Los pacientes recibiendo Lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento o pensamientos de daño autoinfligido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas/comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

- **Anticonceptivos hormonales:**

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de Lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos/150 mg) aumenta la eliminación de lamotrigina

aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis mas altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej. "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo.

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con Lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de Lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con Lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej. sangrado adelantado.

- Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2):

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de Lamictal con

sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej. No se recomienda dofetilida.

- Dihidrofolato reductasa:

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, Lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

- Falla renal:

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

- Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina:

Lamictal en tabletas y tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

- Epilepsia:

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de Lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de Lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las crisis severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de Lamictal.

- Trastorno Bipolar:

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

- Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La administración de lamotrigina no dañó la fertilidad en estudios sobre reproducción en animales.

No hay experiencia con el efecto de Lamictal sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Los datos posteriores a la comercialización de varios registros prospectivos del embarazo han documentado los resultados en más de 2000 mujeres expuestas a la monoterapia con Lamictal durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren indicio alguno de aumentos sustanciales en el riesgo de malformaciones congénitas mayores aunque los datos obtenidos de un número limitado de registros han reportado un aumento en el riesgo de hendiduras bucales en casos aislados. En un estudio de casos-control no se demostró incremento alguno en el riesgo de desarrollar hendiduras de paladar, en comparación con otros defectos observados después de la exposición a la lamotrigina.

Los datos sobre el uso de Lamictal en combinaciones de politerapia son insuficientes para evaluar si el riesgo de malformación asociado con otros agentes se ve afectado por el uso concomitante de Lamictal.

Al igual que con otros medicamentos, Lamictal sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan a los riesgos potenciales.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar los niveles de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se ha informado de disminuciones en los niveles de lamotrigina durante el embarazo. Se debe garantizar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas durante la terapia con Lamictal.

Lactancia:

Se ha notificado que la lamotrigina se filtra en la leche materna a concentraciones altamente variables, dando como resultado

concentraciones totales de lamotrigina en lactantes de hasta aproximadamente 50% de las observadas en las madres. Por lo tanto, en algunos lactantes amamantados, las concentraciones séricas de lamotrigina podrían alcanzar niveles a los que se produzcan efectos farmacológicos.

Los beneficios potenciales de la lactancia se deben sopesar contra el riesgo potencial de efectos adversos que pueden ocurrir en los infantes.

- Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

Dos estudios con voluntarios han demostrado que el efecto de Lamictal sobre la coordinación visual motora fina, movimientos oculares, balanceo corporal y efectos sedantes subjetivos no difieren del placebo. En las pruebas clínicas con Lamictal se han notificado eventos adversos de carácter neurológico como mareos y diplopía. Por tanto, los pacientes deben observar cómo les afecta la terapia con Lamictal antes de conducir u operar maquinaria.

Epilepsia:

Dado que existen variaciones individuales en la respuesta a todas las terapias farmacológicas antiepilépticas, los pacientes deben consultar con sus médicos sobre problemas específicos del conducir y la epilepsia. Adicionalmente la sala recomienda aceptar la Información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011).

Adicionalmente, la Sala recomienda aceptar la información para prescribir versión GDS36/IP15 (31-may-2011).

3.3.12. XARELTO® 15 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS XARELTO® 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Radicado : 12056262
Fecha : 2012/07/12
Interesado : Bayer Schering Pharma A.G.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora un alcance a los radicados 2012050412 y 2012050406, con el fin de comunicarles que el día 9 / 07 /2012, la FDA autorizó la revisión vía fast-track la aprobación del medicamento Xarelto® para el

tratamiento de la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y en la prevención a largo plazo del tromboembolismo recurrente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información sobre los productos de la referencia.

**3.3.13. DILOKLINE 6,25 mg DILOKLINE 12,5 mg
DILOKLINE 25 mg.**

Expediente : 20042525 / 20042526 / 20042528
Radicado : 12052205
Fecha : 2012/06/27
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene carvedilol 6.25 mg.
Cada tableta recubierta contiene carvedilol 12,5 mg.
Cada tableta recubierta contiene carvedilol 25 mg.

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardíaca y en la enfermedad coronaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquiera de los excipientes. Deficiencia cardíaca NYHA clase IV, que requiere tratamiento con medicamentos que apoyan la función cardíaca los cuales son usados por vía intravenosa. Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales. Disfunción hepática clínicamente significativa. Asma bronquial. Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo. Pulso en reposo menor a 50 pulsaciones por minuto antes de empezar la terapia. Shock inducido por diferencia cardíaca. Enfermedades del nódulo sinusal. Presión arterial considerablemente baja. Hiperacidez de la sangre. Angina de Prinzmetal. Tumor no tratado de la médula suprarrenal. Desórdenes severos de la circulación arterial periférica. Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. Advertencias: debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general, o que sean diabéticos, o si la función renal o hepática están alteradas. Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

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, precauciones y Advertencias.
- Modificación de condición de venta “producto de venta con fórmula médica”.
- Información para prescribir Versión 1 (Fecha: 26 Enero 2010).

Nuevas Indicaciones: Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardiaca y en la enfermedad coronaria

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones Incluidas en Artes

Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquiera de los excipientes. Deficiencia cardiaca NYHA clase IV, que requiere tratamiento con medicamentos que apoyan la función cardiaca los cuales son usados por vía intravenosa. Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales. Disfunción hepática clínicamente significativa. Asma bronquial. Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo. Pulso en reposo menor a 50 pulsaciones por minuto antes de empezar la terapia. Shock inducido por diferencia cardiaca. Enfermedades del nódulo sinusal. Presión arterial considerablemente baja. Hiperacidez de la sangre. Angina de Prinzmetal. Tumor no tratado de la médula suprarrenal. Desórdenes severos de la circulación arterial periférica. Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Contraindicaciones

Carvedilol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia cardiaca descompensada Clase IV de la NYHA (Asociación Cardiaca de Nueva York) que requiere soporte inotrópico intravenoso
- Insuficiencia hepática clínicamente significativa

Como con otros agentes beta-bloqueadores:

- Historia de broncoespasmo o asma bronquial
- Bloqueo cardiaco A-V de 2do y 3er grado (excepto si se ha colocado un marcapasos permanente)
- Bradicardia severa (< 50 bpm)

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



- choque cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión severa (presión sanguínea sistólica <85 mmHg)

Advertencias y Precauciones (Incluidas en Artes, Versión Resumida)

Debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general y cirugía mayor, o que sean diabéticos, o si la función renal o hepática están alteradas. Hipotensión y síndrome del Iris flácido. Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

Advertencias y Precauciones

- Precaución con pacientes con anestesia general y cirugía mayor.
- Síndrome de iris flácido
- Hipotensión
- Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo.
- Shock inducido por diferencia cardíaca.
- Enfermedades del nódulo sinusal.
- Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales.
- Hiperacidez de la sangre
- Tumor no tratado de la médula suprarrenal.
- Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem.
- Embarazo y lactancia
- Niños menores de 18 años.
- Función hepática alterada
- Función renal alterada
- Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

Trastornos respiratorios obstructivos

Carvedilol puede administrarse con precaución en pacientes con trastornos respiratorios obstructivos siempre y cuando se mantenga una supervisión adecuada. Si se desarrolla aumento de la resistencia de la vía aérea, debe considerarse suspender el beta-bloqueador, dependiendo del grado de resistencia de la vía aérea y del beneficio derivado del beta-bloqueador.

Pacientes con mala reserva cardíaca

Debe tenerse especial cuidado en pacientes cuya reserva cardíaca es mala. Debe controlarse satisfactoriamente la insuficiencia cardíaca con un tratamiento apropiado antes de iniciar carvedilol.

Interacción con digoxina, diuréticos y/o inhibidores de la ECA

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



En pacientes hipertensos que presentan insuficiencia cardíaca congestiva controlada con digoxina, carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que tanto digoxina como carvedilol pueden enlentecer la conducción A-V. Debe estabilizarse la dosis de digoxina, diuréticos y/o inhibidores de la ECA antes de añadir carvedilol.

Pacientes con diabetes mellitus

Como con otros fármacos con actividad beta-bloqueadora, carvedilol puede enmascarar los signos de hipertiroidismo y los signos tempranos de hipoglicemia aguda en pacientes con diabetes mellitus. En general, se prefieren alternativas a los beta-bloqueadores en pacientes insulino-dependientes. En pacientes con diabetes y con insuficiencia cardíaca congestiva, el uso de carvedilol puede asociarse con empeoramiento del control de la glucosa sanguínea. Por lo tanto, se requiere un monitoreo regular de la glucosa sanguínea en diabéticos en quienes se inicia o se aumenta el tratamiento con carvedilol, y la terapia hipoglicémica debe ajustarse de acuerdo a esto.

Monitoreo de la función renal

Se ha observado deterioro reversible de la función renal con el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con presión sanguínea baja (PS sistólica < 100 mmHg), enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con CHF con estos factores de riesgo, la función renal debe monitorearse durante el aumento de dosis de carvedilol, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia renal, debe suspenderse o reducirse la dosis del fármaco.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquidos durante el aumento de dosis

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede presentarse empeoramiento de insuficiencia cardíaca o de la retención de líquidos al aumentar la dosis de carvedilol. Si dichos síntomas ocurren, debe aumentarse la dosis de diuréticos y la dosis de carvedilol no debe aumentarse hasta que exista estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede ser necesario disminuir la dosis de carvedilol o suspenderla temporalmente. Dichos episodios no excluyen un posterior aumento exitoso de la dosis de carvedilol.

Lentes de contacto

Debe advertirse a los usuarios de lentes de contacto acerca de la posibilidad de tener disminución en la secreción de lágrima.

Pacientes con enfermedad cardíaca isquémica

Aunque no se ha reportado angina al suspender el tratamiento, la suspensión debe ser gradual en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, ya que carvedilol tiene actividad beta-bloqueadora.

Bradicardia

Si carvedilol induce bradicardia con una disminución del pulso a menos de 55 latidos por minuto, debe reducirse la dosis de carvedilol.

Pacientes con historia de reacciones serias de hipersensibilidad

Debe tenerse precaución al administrar carvedilol a pacientes con historia de reacciones serias de hipersensibilidad y a pacientes que están en tratamiento de desensibilización, ya que los beta-bloqueadores pueden aumentar la sensibilidad a alérgenos y la gravedad de reacciones anafilácticas.

Fenómeno de Raynaud

En pacientes que sufre del trastorno de la circulación periférica llamado fenómeno de Raynaud, puede presentarse una exacerbación de los síntomas.

Pacientes con historia de psoriasis

En pacientes con historia de psoriasis asociada con el tratamiento con beta-bloqueadores, solo debe administrarse carvedilol después de considerar la relación riesgo-beneficio.

Pacientes con feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe iniciarse un agente alfa-bloqueador antes de utilizar cualquier agente beta-bloqueador. No hay experiencia con el uso de carvedilol en esta condición. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar carvedilol en pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad beta-bloqueadora no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueadora de carvedilol podría prevenir dichos síntomas. Sin embargo, debe tenerse precaución al administrar carvedilol en pacientes con sospecha de angina variante de Prinzmetal.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática

El uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática no ha demostrado reducir la mortalidad.

Intolerancia a la lactosa

Este producto medicinal contiene lactosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, y malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo

Debido a que no existen datos clínicos acerca de la exposición a carvedilol durante el embarazo, no debe utilizarse en el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en animales no son suficientes con respecto a los efectos en el embarazo, sobre el desarrollo embrional/fetal, el parto, y el desarrollo postnatal. Los estudios en animales no han mostrado evidencia sustancial de teratogenicidad con carvedilol. En animales, se ha observado que carvedilol cruza la barrera placentaria. Por lo tanto, deben considerarse las posibles consecuencias del bloqueo alfa y beta en el feto y en el neonato humano, debido a que la reducción en la perfusión placentaria puede causar muerte fetal intrauterina o partos inmaduros y prematuros.

Los efectos observados con otros agentes bloqueadores alfa y beta incluyen alteraciones perinatales y neonatales (bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglicemia, hipotermia). También existe mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato y en el periodo postnatal.

Lactancia

No se recomienda la lactancia durante la administración de carvedilol.

Los estudios en animales han mostrado que carvedilol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se sabe si carvedilol se excreta en la leche materna humana.

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, precauciones y Advertencias.

- La modificación de condición de venta “producto de venta con fórmula médica”.
- La Información para prescribir Versión 1 (Fecha: 26 Enero 2010).

Nuevas Indicaciones: Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardiaca y en la enfermedad coronaria

Nuevas Contraindicaciones, precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones Incluidas en Artes

Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquiera de los excipientes. Deficiencia cardiaca NYHA clase IV, que requiere tratamiento con medicamentos que apoyan la función cardiaca los cuales son usados por vía intravenosa. Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales. Disfunción hepática clínicamente significativa. Asma bronquial. Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo. Pulso en reposo menor a 50 pulsaciones por minuto antes de empezar la terapia. Shock inducido por diferencia cardiaca. Enfermedades del nódulo sinusal. Presión arterial considerablemente baja. Hiperacidez de la sangre. Angina de Prinzmetal. Tumor no tratado de la médula suprarrenal. Desórdenes severos de la circulación arterial periférica. Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Contraindicaciones

Carvedilol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia cardiaca descompensada Clase IV de la NYHA (Asociación Cardiaca de Nueva York) que requiere soporte inotrópico intravenoso
- Insuficiencia hepática clínicamente significativa

Como con otros agentes beta-bloqueadores:

- Historia de broncoespasmo o asma bronquial
- Bloqueo cardiaco A-V de 2do y 3er grado (excepto si se ha colocado un marcapasos permanente)
- Bradicardia severa (< 50 bpm)
- choque cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sinoauricular)

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



- Hipotensión severa (presión sanguínea sistólica <85 mmHg)

Advertencias y Precauciones (Incluidas en Artes, Versión resumida)

Debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general y cirugía mayor, o que sean diabéticos, o si la función renal o hepática están alteradas. Hipotensión y síndrome del Iris flácido. Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

Advertencias y Precauciones:

- Precaución con pacientes con anestesia general y cirugía mayor.
- Síndrome de iris flácido
- Hipotensión
- Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo.
- Shock inducido por diferencia cardíaca.
- Enfermedades del nódulo sinusal.
- Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales.
- Hiperacidez de la sangre
- Tumor no tratado de la médula suprarrenal.
- Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem.
- Embarazo y lactancia
- Niños menores de 18 años.
- Función hepática alterada
- Función renal alterada
- Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardíaca son de exclusiva prescripción del especialista.

Trastornos respiratorios obstructivos

Carvedilol puede administrarse con precaución en pacientes con trastornos respiratorios obstructivos siempre y cuando se mantenga una supervisión adecuada. Si se desarrolla aumento de la resistencia de la vía aérea, debe considerarse suspender el beta-bloqueador, dependiendo del grado de resistencia de la vía aérea y del beneficio derivado del beta-bloqueador.

Pacientes con mala reserva cardíaca

Debe tenerse especial cuidado en pacientes cuya reserva cardiaca es mala. Debe controlarse satisfactoriamente la insuficiencia cardiaca con un tratamiento apropiado antes de iniciar carvedilol.

Interacción con digoxina, diuréticos y/o inhibidores de la ECA

En pacientes hipertensos que presentan insuficiencia cardiaca congestiva controlada con digoxina, carvedilol debe utilizarse con precaución, ya que tanto digoxina como carvedilol pueden enlentecer la conducción A-V. Debe estabilizarse la dosis de digoxina, diuréticos y/o inhibidores de la ECA antes de añadir carvedilol.

Pacientes con diabetes mellitus

Como con otros fármacos con actividad beta-bloqueadora, carvedilol puede enmascarar los signos de hipertiroidismo y los signos tempranos de hipoglicemia aguda en pacientes con diabetes mellitus. En general, se prefieren alternativas a los beta-bloqueadores en pacientes insulino-dependientes. En pacientes con diabetes y con insuficiencia cardiaca congestiva, el uso de carvedilol puede asociarse con empeoramiento del control de la glucosa sanguínea. Por lo tanto, se requiere un monitoreo regular de la glucosa sanguínea en diabéticos en quienes se inicia o se aumenta el tratamiento con carvedilol, y la terapia hipoglicemia debe ajustarse de acuerdo a esto.

Monitoreo de la función renal

Se ha observado deterioro reversible de la función renal con el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con presión sanguínea baja (PS sistólica < 100 mmHg), enfermedad cardiaca isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con CHF con estos factores de riesgo, la función renal debe monitorearse durante el aumento de dosis de carvedilol, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia renal, debe suspenderse o reducirse la dosis del fármaco.

Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o retención de líquidos durante el aumento de dosis

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, puede presentarse empeoramiento de insuficiencia cardiaca o de la retención de líquidos al aumentar la dosis de carvedilol. Si dichos síntomas ocurren, debe aumentarse la dosis de diuréticos y la dosis de carvedilol no debe aumentarse hasta que exista estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede ser necesario disminuir la dosis de carvedilol o suspenderla

temporalmente. Dichos episodios no excluyen un posterior aumento exitoso de la dosis de carvedilol.

Lentes de contacto

Debe advertirse a los usuarios de lentes de contacto acerca de la posibilidad de tener disminución en la secreción de lágrima.

Pacientes con enfermedad cardiaca isquémica

Aunque no se ha reportado angina al suspender el tratamiento, la suspensión debe ser gradual en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica, ya que carvedilol tiene actividad beta-bloqueadora.

Bradicardia

Si carvedilol induce bradicardia con una disminución del pulso a menos de 55 latidos por minuto, debe reducirse la dosis de carvedilol.

Pacientes con historia de reacciones serias de hipersensibilidad

Debe tenerse precaución al administrar carvedilol a pacientes con historia de reacciones serias de hipersensibilidad y a pacientes que están en tratamiento de desensibilización, ya que los beta-bloqueadores pueden aumentar la sensibilidad a alérgenos y la gravedad de reacciones anafilácticas.

Fenómeno de Raynaud

En pacientes que sufre del trastorno de la circulación periférica llamado fenómeno de Raynaud, puede presentarse una exacerbación de los síntomas.

Pacientes con historia de psoriasis

En pacientes con historia de psoriasis asociada con el tratamiento con beta-bloqueadores, solo debe administrarse carvedilol después de considerar la relación riesgo-beneficio.

Pacientes con feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe iniciarse un agente alfa-bloqueador antes de utilizar cualquier agente beta-bloqueador. No hay experiencia con el uso de carvedilol en esta condición. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar carvedilol en pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad beta-bloqueadora no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variante de Prinzmetal.

No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueadora de carvedilol podría prevenir dichos síntomas. Sin embargo, debe tenerse precaución al administrar carvedilol en pacientes con sospecha de angina variante de Prinzmetal.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva sintomática

El uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva sintomática no ha demostrado reducir la mortalidad.

Intolerancia a la lactosa

Este producto medicinal contiene lactosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, y malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo

Debido a que no existen datos clínicos acerca de la exposición a carvedilol durante el embarazo, no debe utilizarse en el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en animales no son suficientes con respecto a los efectos en el embarazo, sobre el desarrollo embrional/fetal, el parto, y el desarrollo postnatal.

Los estudios en animales no han mostrado evidencia sustancial de teratogenicidad con carvedilol. En animales, se ha observado que carvedilol cruza la barrera placentaria. Por lo tanto, deben considerarse las posibles consecuencias del bloqueo alfa y beta en el feto y en el neonato humano, debido a que la reducción en la perfusión placentaria puede causar muerte fetal intrauterina o partos inmaduros y prematuros.

Los efectos observados con otros agentes bloqueadores alfa y beta incluyen alteraciones perinatales y neonatales (bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglicemia, hipotermia). También existe mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato y en el periodo postnatal.

Lactancia

No se recomienda la lactancia durante la administración de carvedilol.

Los estudios en animales han mostrado que carvedilol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se sabe si carvedilol se excreta en la leche materna humana.

3.3.14. ZEMPLAR® CÁPSULAS 1mcg

Expediente : 19983177
Radicado : 12051908
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 1 mcg de paricalcitol.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones: Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Contraindicaciones: No debe ser administrado en pacientes con hipercalcemia o evidencia de toxicidad por vitamina D, embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto.

Precauciones: Ingesta concomitante con digitálicos.

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

- Modificación de Indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias:
- Inserto CCDS03570710 Julio 2010.

Nuevas Indicaciones:

- Enfermedad Renal Crónica (ERC) Estadíos 3 y 4

Paricalcitol cápsulas está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadíos 3 y 4.

- ERC Estadío 5

Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadío 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

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:

Contraindicaciones

Paricalcitol cápsulas no debe administrarse a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este producto.

Advertencias

La sobredosis aguda de paricalcitol puede causar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. La supresión en exceso de la hormona paratiroidea puede resultar en elevaciones de los niveles de calcio sérico y puede provocar enfermedad por bajo recambio óseo. Se requiere la vigilancia del paciente y el ajuste de la dosis individualizada para alcanzar los criterios de valoración fisiológicos apropiados.

Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa y el paciente recibe un quelante de fosfato a base de calcio, la dosis del fosfato de fosfato a base de calcio debe ser reducida o interrumpida. La toxicidad por digitalis se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando digitalis es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Pruebas de laboratorio

Durante la dosis inicial o después de cualquier ajuste en la dosificación del medicamento, el calcio sérico, fósforo sérico y los niveles de HPTi sérico o plasmático deben ser vigilados al menos cada dos semanas durante 3 meses luego del inicio de la terapia con paricalcitol o luego del ajuste de dosis en la terapia de paricalcitol, luego en forma mensual por 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

Interacciones Fármaco-Fármaco

La toxicidad por digitalis se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando digitalis es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco demostró que ketoconazol casi duplicó el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC₀₋₈) de paricalcitol. Se sabe que el ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos disponibles in vivo e in vitro sugieren que el ketoconazol puede interactuar con las enzimas que son responsables del metabolismo de paricalcitol y otros análogos de la vitamina D. Se debe ejercer

cuidado mientras se administra paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la CYP3A4.

El fosfato o los productos medicinales con vitamina D con prescripción no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol debido a riesgo incrementado de desarrollar hipercalcemia o de elevación del producto $Ca \times P$. La administración concomitante de dosis altas de preparaciones con calcio o diuréticos tiacídicos con paricalcitol puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.

Las preparaciones con magnesio (por ejemplo, antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol, porque puede presentarse hipermagnesemia.

Las preparaciones con aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fosfato) no deben administrarse crónicamente con paricalcitol, ya que puede presentarse aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los fármacos que deterioran la absorción intestinal de vitaminas solubles en grasa, como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de Zemplar Cápsulas.

No se espera que paricalcitol inhiba la depuración de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 del citocromo P450 ni inducir la depuración del fármaco metabolizado por la CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y Lactancia:

No hay datos adecuados del uso de paricalcitol en mujeres embarazadas. El paricalcitol ha demostrado causar mínimas disminuciones de la viabilidad fetal (5%) cuando se administró diariamente a conejos a dosis de 0.5 veces la dosis humana, una dosis de 14 mg ó 0.24 mcg/Kg (con base en el área de superficie corporal, mcg/m₂) y cuando fue administrado a ratas a dosis de dos veces 0.24 mcg/Kg la dosis humana (con base en el área de superficie corporal, mcg/m₂). A la dosis mayor probada, 20 mcg/Kg administrada tres veces por semana en ratas (13 veces la dosis humana de 14 mcg basada en el área de superficie corporal, mcg/m₂), una dosis que fue maternalmente tóxica y que se sabe que produce hipercalcemia, hubo un incremento significativo de la mortalidad en ratas recién nacidas. No se observaron otros efectos en el desarrollo de crías recién nacidas. Paricalcitol no fue teratogénico a las dosis probadas (3 mcg/Kg para ratas y 0.3 mcg/Kg para conejos).

Paricalcitol (dosis de 20mcg/Kg) ha mostrado que cruza la barrera placentaria en ratas, sin embargo la concentración de paricalcitol en el feto fue menor a la del plasma materno, lo que sugiere cierto grado de barrera placentaria.

Paricalcitol cápsulas no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Estudios en ratas han demostrado que el paricalcitol está presente en la leche. No se conoce si el paricalcitol es excretado en la leche humana. En pacientes que dan de lactar, la decisión debe ser tomada si se descontinúa la lactancia o se descontinúa el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

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 CCDS03570710 Julio 2010.

Nuevas Indicaciones:

- Enfermedad Renal Crónica (ERC) Estadíos 3 y 4

Paricalcitol cápsulas está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadíos 3 y 4.

- ERC Estadío 5

Paricalcitol cápsulas está indicado para la prevención del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadío 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Paricalcitol cápsulas no debe administrarse a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este producto.

Advertencias

La sobredosis aguda de paricalcitol puede causar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. La supresión en exceso de la

hormona paratiroidea puede resultar en elevaciones de los niveles de calcio sérico y puede provocar enfermedad por bajo recambio óseo. Se requiere la vigilancia del paciente y el ajuste de la dosis individualizada para alcanzar los criterios de valoración fisiológicos apropiados.

Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa y el paciente recibe un quelante de fosfato a base de calcio, la dosis del fosfato de fosfato a base de calcio debe ser reducida o interrumpida. La toxicidad por digitalis se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando digitalis es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Pruebas de laboratorio

Durante la dosis inicial o después de cualquier ajuste en la dosificación del medicamento, el calcio sérico, fósforo sérico y los niveles de HPTi sérico o plasmático deben ser vigilados al menos cada dos semanas durante 3 meses luego del inicio de la terapia con paricalcitol o luego del ajuste de dosis en la terapia de paricalcitol, luego en forma mensual por 3 meses y cada 3 meses a partir de entonces.

Interacciones Fármaco-Fármaco

La toxicidad por digitalis se ve incrementada por hipercalcemia de cualquier etiología, de tal manera que debe tenerse precaución cuando digitalis es administrado concomitantemente con paricalcitol.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco demostró que ketoconazol casi duplicó el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC₀₋₈) de paricalcitol. Se sabe que el ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos disponibles in vivo e in vitro sugieren que el ketoconazol puede interactuar con las enzimas que son responsables del metabolismo de paricalcitol y otros análogos de la vitamina D. Se debe ejercer cuidado mientras se administra paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la CYP3A4.

El fosfato o los productos medicinales con vitamina D con prescripción no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol debido a riesgo incrementado de desarrollar hipercalcemia o de elevación del producto Ca x P.

La administración concomitante de dosis altas de preparaciones con calcio o diuréticos tiacídicos con paricalcitol puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.

Las preparaciones con magnesio (por ejemplo, antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con paricalcitol, porque puede presentarse hipermagnesemia.

Las preparaciones con aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fosfato) no deben administrarse crónicamente con paricalcitol, ya que puede presentarse aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los fármacos que deterioran la absorción intestinal de vitaminas solubles en grasa, como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de Zemplar Cápsulas.

No se espera que paricalcitol inhiba la depuración de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 del citocromo P450 ni inducir la depuración del fármaco metabolizado por la CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y Lactancia:

No hay datos adecuados del uso de paricalcitol en mujeres embarazadas. El paricalcitol ha demostrado causar mínimas disminuciones de la viabilidad fetal (5%) cuando se administró diariamente a conejos a dosis de 0.5 veces la dosis humana, una dosis de 14 mg ó 0.24 mcg/Kg (con base en el área de superficie corporal, mcg/m₂) y cuando fue administrado a ratas a dosis de dos veces 0.24 mcg/Kg la dosis humana (con base en el área de superficie corporal, mcg/m₂). A la dosis mayor probada, 20 mcg/Kg administrada tres veces por semana en ratas (13 veces la dosis humana de 14 mcg basada en el área de superficie corporal, mcg/m₂), una dosis que fue maternalmente tóxica y que se sabe que produce hipercalcemia, hubo un incremento significativo de la mortalidad en ratas recién nacidas. No se observaron otros efectos en el desarrollo de crías recién nacidas. Paricalcitol no fue teratogénico a las dosis probadas (3 mcg/Kg para ratas y 0.3 mcg/Kg para conejos).

Paricalcitol (dosis de 20mcg/Kg) ha mostrado que cruza la barrera placentaria en ratas, sin embargo la concentración de paricalcitol en el feto fue menor a la del plasma materno, lo que sugiere cierto grado de barrera placentaria.

Paricalcitol cápsulas no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Estudios en ratas han demostrado que el paricalcitol está presente en la leche. No se conoce si el paricalcitol es excretado en la leche humana. En pacientes que dan de lactar, la decisión debe ser tomada si se descontinúa la lactancia o se descontinúa el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

3.3.15. GENTABIM 1000 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE. GENTABIM 200 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE.

Expediente : 20010934 / 20010932

Radicado : 12052233

Fecha : 2012/06/27

Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada vial contiene gemcitabina 1 g.

Cada vial contiene gemcitabina 200 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastásico y/o asociado a cisplatino. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia, niños, falla hepática e insuficiencia renal crónica. La prolongación del tiempo de la infusión y la frecuencia de dosis aumentada ha demostrado que aumenta la toxicidad.- el producto puede suprimir la función medular ósea. Requiere manejo de especialista.

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

Nuevas Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Para pacientes con cáncer pancreático refractario al 5-fu. Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado metastásico y/o asociado a cisplatino. Tratamiento del cáncer de mama solo o en combinación. Tratamiento de carcinoma epitelial de ovario recurrente que ha recaído después de una terapia basada en platinos. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico. Asociado a cisplatino en Cáncer del tracto biliar avanzado o metastásico. Segunda línea de manejo de Linfoma No Hodgkin en pacientes que no son candidatos a trasplante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información no es suficiente, el interesado debe allegar estudios clínicos fase III, con mayor casuística, para soportar las indicaciones propuestas.

3.3.16. SINALGEN® TABLETAS

Expediente : 19988367
Radicado : 12053898
Fecha : 2012/07/04
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene hidrocodona 5 mg / acetaminofén 500 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Depresión respiratoria, estados asmáticos. Adminístrese con precaución en insuficiencia hepática o renal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información para prescribir versión del 18 de Mayo de 2011.

Nuevas Indicaciones: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Nuevas Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Advertencias:

Hepato toxicidad - Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4.000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. La ingesta excesiva de Acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen Acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.

Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4.000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Hipersensibilidad / anafilaxis - Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba

tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP a pacientes con alergia al Acetaminofén.

Depresión respiratoria - La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos.

Condiciones abdominales agudas - La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Mal uso, abuso y desviación de opioides - Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén contienen Hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la Lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetas a desviación. Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

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.
- La Información para prescribir versión del 18 de Mayo de 2011.

Nuevas Indicaciones: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Nuevas Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Advertencias:

Hepato toxicidad - Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4.000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. La ingesta excesiva de Acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen Acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.

Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4.000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Hipersensibilidad / anafilaxis - Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén USP a pacientes con alergia al Acetaminofén.

Depresión respiratoria - La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.
Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal

Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos.

Condiciones abdominales agudas - La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Mal uso, abuso y desviación de opioides - Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén contienen Hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la Lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetas a desviación.

Las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

**3.3.17. BETASERC® 16 mg TABLETA
BETASERC® 24 mg TABLETA**

Expediente : 19939887 / 19994205
Radicado : 12054833
Fecha : 2012/07/06
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A

Composición:
Cada tableta contiene 16 mg de betahistina clorhidrato.

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



Cada tableta contiene 24 mg de betahistina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la enfermedad de ménière y de los síndromes relacionados con déficit de microcirculatorio del laberinto.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Enfermedad úlcero-péptica en fase activa. Feocromocitoma. No se recomienda su asociación con antihistamínicos. 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 los productos de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- Inserto versión Base Ibl 0103 / 28 Mar 2012
- Información para prescribir versión 00030412 13 Feb 2012

Nuevas Indicaciones: Se solicita ajustar la redacción de la indicación a la incluida en el SmPC del producto:

Síndrome de Ménière, definido por la siguiente tríada de síntomas básicos:

- Vértigo (con náusea/vómito)
- Pérdida de la audición (dificultad para oír)
- Tinnitus (ruido en los oídos)

Tratamiento sintomático del vértigo vestibular

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Feocromocitoma.

Advertencias y Precauciones: Los pacientes con asma bronquial e historia de úlcera péptica requieren ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia. El producto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas). No debe usarse la betahistina durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Se debe sopesar la importancia del tratamiento para la madre frente a los beneficios de la lactancia y los riesgos potenciales para el niño.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto versión Base Ibl 0103 / 28 Mar 2012**
- **Información para prescribir versión 00030412 13 Feb 2012**

Nuevas Indicaciones: Se solicita ajustar la redacción de la indicación a la incluida en el SmPC del producto:

Síndrome de Ménière, definido por la siguiente tríada de síntomas básicos:

- **Vértigo (con náusea/vómito)**
- **Pérdida de la audición (dificultad para oír)**
- **Tinnitus (ruido en los oídos)**

Tratamiento sintomático del vértigo vestibular

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Feocromocitoma.

Advertencias y Precauciones: Los pacientes con asma bronquial e historia de úlcera péptica requieren ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

El producto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas). No debe usarse la betahistina durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Se debe sopesar la importancia del tratamiento para la madre frente a los beneficios de la lactancia y los riesgos potenciales para el niño.

3.3.18. TYKERB 250 mg TABLETAS

Radicado : 12044112
Fecha : 31/05/2012
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

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 emitir concepto en cuanto a registrar una nueva indicación para el lapatinib en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2.

El interesado presenta repuesta al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2012, numeral 3.3.13, para la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

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 documentación presentada es insuficiente para sustentar la efectividad como primera línea en la indicación propuesta.

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. XANAX 0.25 mg TABLETAS XANAX 0.5 mg TABLETAS XANAX 1 TABLETAS

Expediente : 13874 / 19928029 / 41269
Radicado : 12050661
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 0,25 mg de alprazolam.
Cada tableta contiene 0,5 mg de alprazolam.
Cada tableta contiene 1,0 mg de alprazolam.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Alprazolam está indicado para el tratamiento de:

- Ansiedad
- Trastornos de pánico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Embarazo, lactancia, miastenia grave y glaucoma, insuficiencia renal o hepática, puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Droga de control especial, en las

etiquetas y/o empaques debe aparecer una franja violeta en sentido vertical con la leyenda: "medicamento de control especial". Úsese bajo estricta vigilancia médica. Medicamento susceptible de causar dependencia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 23 de 2012 numeral 3.3.37., para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que los productos de la referencia no tienen inserto, acepta la aclaración presentada por el interesado y recomienda aprobar para dichos productos:

- La modificación de contraindicaciones.
- La Información para prescribir basada en CDS Versión 5.0 allegado con el radicado 12011929.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.

Embarazo y lactancia.

Miastenia grave y glaucoma.

Insuficiencia renal o hepática.

Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

3.4.2. ZINFORO® 600 mg

Expediente : 20039626
Radicado : 12050688
Fecha : 2012/06/22
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada frasco contiene ceftarolina fosamilo monoacetato monohidrato equivalente a 600 mg de ceftarolina fosamilo, equivalentes a 530 mg de ceftarolina.

Forma farmacéutica: Polvo para infusión intravenosa.

Indicaciones: Zinforo® está indicado en adultos (≥ 18 años de edad) para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por cepas de

microorganismos sensibles, y como tratamiento empírico previo a la identificación de los microorganismos patógenos:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando.
- Neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.
- Hipersensibilidad a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenémicos).

Precauciones y Advertencias:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Diarrea asociada a Clostridium difficile
- Pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes
- Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs)
- Pacientes con insuficiencia renal

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto Fuente INF.000.127-409.2.0. Fecha de revisión del texto: Mayo de 2012.
- Información Para prescribir Clave 1-2012 Fecha de revisión del texto: Mayo de 2012.

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

Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenemos).

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.**
- **Inserto Fuente INF.000.127-409.2.0. Fecha de revisión del texto: Mayo de 2012.**
- **La Información Para prescribir Clave 1-2012 Fecha de revisión del texto: Mayo de 2012.**

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.**
- **Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. penicilinas o carbapenemos).**

3.4.3. GARAMICINA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 19951142
Radicado : 12050174
Fecha : 2012/06/21
Interesado : Schering Corporation S.A.

Composición: Cada mL de solución oftálmica contiene sulfato de gentamicina equivalente a 3 mg de gentamicina.

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Infecciones oculares producidas por gérmenes sensibles a la gentamicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina y a otros aminoglucósidos, tratamiento previo o concomitante con medicamentos oto o nefrotóxicos, recién nacidos, embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

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

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglucósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos

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



ototóxicos o nefrotóxicos, recién nacidos, ancianos, embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglucósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos, recién nacidos, ancianos, embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

3.4.4. GARAMICINA® INYECTABLE 160 mg/2mL

Expediente : 1980425
Radicado : 12050173
Fecha : 2012/06/21
Interesado : Schering Plough S.A.

Composición: Cada ampolla por 2 mL contiene gentamicina sulfato equivalente a 160 mg de gentamicina base.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la gentamicina.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglicósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefretóxicos recién nacidos ancianos embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

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 modificación de contraindicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglicósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos recién nacidos ancianos embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglicósidos tratamiento previo o concomitante con medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos recién nacidos ancianos embarazo y lactancia. Durante el tratamiento se deben controlar la función renal y auditiva especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos neurológicos. Ceñirse a la dosis y al tiempo estrictamente necesario.

3.4.5.	REMERON®	SOLTAB	15mg	TABLETAS
	BUCODISPERSABLES			
	REMERON®	SOLTAB	30mg	TABLETAS
	BUCODISPERSABLES			

Expediente : 19930667 / 19930666

Radicado : 12049793

Fecha : 2012/06/20

Interesado : Schering Plough S.A.

Composición:

- Cada tableta bucodispersable contiene 15 mg de mirtazapina (En forma de mirtazapina recubierta conteniendo un 24% de principio activo).
- Cada tableta bucodispersable contiene 30 mg de mirtazapina (En forma de mirtazapina recubierta conteniendo un 24% de principio activo).

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



Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia, menores de 14 años.

Precauciones y advertencias: Epilepsia y síndrome afectivo orgánico; a partir de la experiencia clínica parece que raramente, se producen ataques en pacientes tratados con el producto. Insuficiencia hepática o renal. Enfermedades cardíacas, como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes, hipotensión. Alteraciones de la micción como hipertrofia prostática (aunque en este caso no es de esperar que se produzcan problemas debido a que el producto posee una actividad anticolinérgica muy débil. Glaucoma de ángulo agudo y presión intraocular elevada (en este caso también es muy poco probable que aparezcan problemas, porque el producto tiene una actividad anticolinérgica muy débil). Diabetes mellitus.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos de la referencia.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes. Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Contiene Aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y Precauciones: Embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad. Epilepsia y síndrome mental orgánico: A partir de la experiencia clínica parece que raramente se producen ataques en pacientes tratados con el producto, insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas, como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto del miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes, hipotensión, alteraciones de la micción como hipertrofia prostática (Aunque en este caso no es de esperar que se produzcan problemas debido a que el producto posee una actividad anticolinérgica muy débil).

Glaucoma de ángulo agudo y presión intraocular elevada (en este caso también es muy poco probable que aparezcan problemas porque el producto tiene una actividad anticolinérgica muy débil), diabetes mellitus.

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, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la mirtazapina o a cualquiera de los excipientes. Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs). Contiene Aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Advertencias y Precauciones: Embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad. Epilepsia y síndrome mental orgánico: A partir de la experiencia clínica parece que raramente se producen ataques en pacientes tratados con el producto, insuficiencia hepática o renal, enfermedades cardíacas, como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto del miocardio reciente, situaciones en las que deberán tomarse las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes, hipotensión, alteraciones de la micción como hipertrofia prostática (Aunque en este caso no es de esperar que se produzcan problemas debido a que el producto posee una actividad anticolinérgica muy débil).

Glaucoma de ángulo agudo y presión intraocular elevada (en este caso también es muy poco probable que aparezcan problemas porque el producto tiene una actividad anticolinérgica muy débil), diabetes mellitus.

3.4.6. REPARIL GEL N.

Expediente : 43001
Radicado : 12046877
Fecha : 2012/06/08
Interesado : Laboratorio Pharmedique S.A.

Composición: Cada 100 g de gel contienen dietilamina salicilato al 100% (5g). Escina amorfa al 100% (1g).

Forma farmacéutica: Gel tópico.

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



Indicaciones: Tratamiento sintomático de las várices. Analgésico y antiinflamatorio tópico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión SmPC, Noviembre 2011.

Nuevas Contraindicaciones: Reparil® Gel N no debe utilizarse:

- En caso de hipersensibilidad conocida al ingrediente activo dietilamina salicilato y/o Escina o a cualquiera de los otros ingredientes del medicamento u otros analgésicos y antirreumáticos (antiflogísticos no esteroidales).
- Sobre heridas abiertas, inflamaciones o infecciones de la piel, eczemas o membranas mucosas así como sobre áreas de la piel que han sido expuestas a tratamiento con radiación.
- En niños menores de 15 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: Reparil® Gel N no debe utilizarse:

- En caso de hipersensibilidad conocida al ingrediente activo dietilamina salicilato y/o Escina o a cualquiera de los otros ingredientes del medicamento u otros analgésicos y antirreumáticos (antiflogísticos no esteroidales).
- Sobre heridas abiertas, inflamaciones o infecciones de la piel, eczemas o membranas mucosas así como sobre áreas de la piel que han sido expuestas a tratamiento con radiación.
- En niños menores de 15 años de edad.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el Inserto versión SmPC, Noviembre 2011, 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



3.4.7. CIPRO 200 SOLUCIÓN PARA INFUSION

Expediente : 40499
Radicado : 12044591
Fecha : 2012/06/01
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene 200 mg de ciprofloxacino.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al Ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia, con el fin de dar respuesta al Acta No. 51 de 2011 numeral 3.13.22.

- Modificación Contraindicaciones.
- Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009.

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de Cipro. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de Cipro. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009, para el producto de la referencia

3.4.8. CIPRO 100 SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 40500
Radicado : 12044595
Fecha : 2012/06/01
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada frasco de 50 mL contiene ciprofloxacino 100 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

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, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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, con el fin de dar respuesta al Acta No. 51 de 2011 numeral 3.13.30.

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®:

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de Cipro. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de Cipro. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- Cipro® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009, para el producto de la referencia

3.4.9. CIPRO 400 SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 55598
Radicado : 12044597
Fecha : 2012/06/01
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial de 200 mL contiene ciprofloxacino 400 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Medicamento alternativo de segunda o tercera línea en pacientes con infecciones urinarias complicadas y pielonefritis en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Agente alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles al ciprofloxacino y localizadas en vías respiratorias, aparato genitourinario, tracto gastrointestinal, vías biliares, tejidos blandos y además alternativo en infecciones peritoneales, septicemia y gonorrea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ciprofloxacino, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución a pacientes con trastornos cerebrales. Evítese la administración concomitante con antiácidos o teofilina.

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, con el fin de dar respuesta al Acta No. 51 de 2011 numeral 3.13.72.

- Modificación de Contraindicaciones.
- Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009.

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de CIPRO. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- CIPRO® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones: No se debe administrar CIPRO®

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo, a otras quinolonas o a cualquiera de los demás componentes de CIPRO. Los signos de alergia pueden incluir prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria o hinchazón de manos, garganta, boca o párpados.
- Si usted está tomando medicamentos que contienen tizanidina para tratar la espasticidad (músculos rígidos o tensos).
- CIPRO® debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar Inserto versión CCDS 15, Diciembre 15 de 2009, para el producto de la referencia

**3.4.10. ACETILCISTEÍNA 200 mg GRANULADO ADULTOS
ACETILCISTEÍNA 100 mg GRANULADO ADULTOS**

Expediente : 52591 / 52590
Radicado : 12044626
Fecha : 2012/06/01
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre por 3 g contiene 200 mg de acetilcisteína.

Cada sobre por 5 g contiene 100 mg de acetilcisteína.

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Mucolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

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

- Modificación Contraindicaciones.
- Información para prescribir versión Acetylcysteine GLU v1 LRC120710 Revisión Mayo de 2012.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

Está contraindicado para su uso en niños menores de 2 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para los productos de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

Está contraindicado para su uso en niños menores de 2 años de edad.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar la Información para prescribir versión Acetylcysteine GLU v1 LRC120710, Revisión Mayo de 2012.

**3.4.11. SAVOCEL (ACETILCISTEÍNA 200 mg)
SAVOCEL (ACETILCISTEÍNA 100 mg)**

Expediente : 20013148 / 20013227
Radicado : 12044627
Fecha : 2012/06/01
Interesado : Sanofi-Aventis 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 sobre por 3 g contiene 200 mg de acetilcisteína.

Cada sobre por 5 g contiene 100 mg de acetilcisteína.

Forma farmacéutica: Gránulos

Indicaciones: Mucolítico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

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

- Modificación Contraindicaciones.
- Información para prescribir versión Acetylcysteine GLU v1 LRC120710
Revisión Mayo de 2012

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

Está contraindicado para su uso en niños menores de 2 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para los productos de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a fenilalanina que puede causar toxicidad.

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



Está contraindicado para su uso en niños menores de 2 años de edad.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar la Información para prescribir versión Acetylcysteine GLU v1 LRC120710 Revisión Mayo de 2012

3.4.12. WELLBUTRIN® XL 300 mg

Expediente : 19967276
Radicado : 2012041647
Fecha : 16/04/2012
Recibido : 18/07/2012
Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 300 mg de clorhidrato de bupropion.

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada.

Indicaciones: Antidepresivo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Pacientes con historia actual o pasada de convulsiones. Diagnóstico actual o pasado de bulimia o anorexia nerviosa. Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa o en los catorce días anteriores a la administración del bupropion. El producto no debe ser administrado simultáneamente con otros medicamentos que contengan bupropion, puesto que la incidencia de convulsiones es dosis dependiente.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita reconsideración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para los medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion.

Considerando la sanción impuesta en los Estados Unidos, al laboratorio GlaxoSmithKline por publicidad engañosa del orden de 1.8 billones de dólares por el marketing off-label de los antidepresivos Plaxil (Clorhidrato de Paroxetina) y Wellbutrin (Clorhidrato de Bupropion), incluyendo 757 millones de dólares por etiquetado fraudulento, 1 billón de dólares por uso ilegal de fondos

públicos para el pago de sobornos a médicos para promover y aumentar la prescripción de estos medicamentos.

De manera respetuosa le solicito para los medicamentos elaborados con el Ingrediente Farmacéutico Activo Clorhidrato de Bupropion, lo siguiente:

1. Reconsiderar el concepto emitido en Acta No. 09 del 2012 numeral 3.3.1., de marzo de 2012, en cuanto a las indicaciones, contraindicaciones y advertencias.
2. Evaluar por qué se omitió dentro del texto correspondiente a nuevas contraindicaciones la hipersensibilidad al medicamento.
3. Evaluar la seguridad para los medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion.
4. Considerar la información presentada por el laboratorio importador del medicamento Wellbutrin®, dicha información se anexa en dos (2) folios.
5. En el caso de ser procedente llamar a revisión de oficio a los medicamentos con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es procedente llamar a revisión de oficio a los medicamentos que contienen el principio activo clorhidrato de bupropion. La Sala aclara que por error de digitación se omitió el texto hipersensibilidad al medicamento en las contraindicaciones por lo tanto, se debe incluir.

3.4.13. WELLBUTRIN ® XL 150 mg

Expediente : 19967275
Radicado : 2012041651
Fecha : 16/04/2012
Recibido : 18/07/2012
Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de bupropion clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada.

Indicaciones: Antidepresivo.

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



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Pacientes con historia actual o pasada de convulsiones. Diagnóstico actual o pasado de bulimia o anorexia nerviosa. Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa o en los catorce días anteriores a la administración del bupropion. El producto no debe ser administrado simultáneamente con otros medicamentos que contengan bupropion, puesto que la incidencia de convulsiones es dosis dependiente.

El grupo técnico de medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios solicita reconsideración del concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para los medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion

Considerando la sanción impuesta en los Estados Unidos, al laboratorio GlaxoSmithKline por publicidad engañosa del orden de 1.8 billones de dólares por el marketing off-label de los antidepresivos Plaxil (Clorhidrato de Paroxetina) y Wellbutrin (Clorhidrato de Bupropion), incluyendo 757 millones de dólares por etiquetado fraudulento, 1 billón de dólares por uso ilegal de fondos públicos para el pago de sobornos a médicos para promover y aumentar la prescripción de estos medicamentos.

De manera respetuosa le solicito para los medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion, lo siguiente:

1. Reconsiderar el concepto emitido en el Acta No. 09 del 13 de marzo de 2012, en cuanto a las indicaciones, contraindicaciones y advertencias.
2. Evaluar por qué se omitió dentro del texto correspondiente a nuevas contraindicaciones la hipersensibilidad al medicamento.
3. Evaluar la seguridad para los medicamentos elaborados con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion.
4. Considerar la información presentada por el laboratorio importador del medicamento Wellbutrin®, dicha información se anexa en dos (2) folios.
5. En el caso de ser procedente llamar a revisión de oficio a los medicamentos con el ingrediente farmacéutico activo clorhidrato de bupropion.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no es procedente llamar a revisión de oficio a los medicamentos que contienen el principio activo clorhidrato de bupropion. La Sala aclara que por error de digitación se omitió el texto

hipersensibilidad al medicamento en las contraindicaciones por lo tanto, se debe incluir

3.4.14. LUPRON 5 mg/mL INYECTABLE

Expediente : 25996
Radicado : 12051905
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de leuprolide acetato.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado sin tratamiento quirúrgico, tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas para la inducción de ovulación en técnicas de reproducción asistida.

Tratamiento del cáncer de próstata, siempre que sea necesaria la reducción de los valores de testosterona a niveles de castración.

Contraindicaciones: El acetato de leuprolida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, a nonapéptidos similares o cualquiera de los excipientes de la formulación, en embarazo o en posible embarazo mientras recibe el medicamento. Mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones: Durante la fase inicial de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural de la droga. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y en los síntomas clínicos. Puede ocurrir empeoramiento de los signos y los síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo- estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. Se han observado reportes post-mercadeo de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes con una historia de apoplejía, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores y en pacientes con medicaciones simultáneas que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropión y los SSRI. Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las

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



condiciones mencionadas previamente. En hombres con cáncer de próstata inicialmente el acetato de leuprolida, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Empeoramiento transitorio de los primeros síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras semanas de tratamiento con la suspensión de acetato de leuprolida. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo que se puede manejar sintomáticamente. Se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, pueden considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria del acetato de leuprolida durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy cerca durante las primeras semanas de terapia. Debe monitorearse la respuesta al acetato de leuprolida midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno específico de próstata. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones. Los pacientes con alergias conocidas al alcohol bencílico, un ingrediente del vehículo, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad, usualmente local, en forma de eritema y endurecimiento en el sitio de aplicación de la inyección.

En las técnicas de reproducción asistida se debe hacer la inducción de la ovulación, bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con enfermedad de ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una excesiva respuesta folicular. En caso de hiperestimulación del ovario, la administración de gonadotropina se debe interrumpir por unos pocos días, mientras se continúa el tratamiento con acetato de leuprolida, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación del acetato de leuprolida - gonadotropinas, administrada a la misma dosis, puede variar de una mujer a otra y entre ciclos de la misma mujer.

El interesado presenta 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.

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



- Inserto versión CCDS 03670312 Marzo 2012

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Acetato de leuprolide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a acetato de leuprolide, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes.

Acetato de leuprolide está contraindicado en mujeres que estén o puedan estar embarazadas mientras reciben el medicamento. Existe la posibilidad que puedan ocurrir anomalías fetales y aborto espontáneo, si se administra el medicamento durante el embarazo.

Acetato de leuprolide no debe ser administrado en mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones:

- Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide.

- Convulsiones

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

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- Hombres

- Cáncer de próstata

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de acetato de leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de

próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc

Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- Pruebas de laboratorio

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- Mujeres

- Reproducción asistida

Se debe hacer la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida, bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con enfermedad de ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una excesiva respuesta folicular. En caso de hiper-estimulación del ovario, la administración de la gonadotropina se debe interrumpir por unos pocos días, mientras se continúa el tratamiento con acetato de leuprolide, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuprolide – gonadotropinas, administrada a la misma dosis, puede variar de una mujer a otra y entre ciclos en la misma mujer.

- Formulación específica

- Inyección de acetato de leuprolide

Los pacientes con alergias conocidas al alcohol bencílico, un excipiente del vehículo del medicamento, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad,

usualmente local, en la forma de eritema y induración en el sitio de aplicación de la inyección.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Acetato de leuprolide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a acetato de leuprolide, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes.

Acetato de leuprolide está contraindicado en mujeres que estén o puedan estar embarazadas mientras reciben el medicamento. Existe la posibilidad que puedan ocurrir anomalías fetales y aborto espontáneo, si se administra el medicamento durante el embarazo.

Acetato de leuprolide no debe ser administrado en mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones:

- Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- Densidad mineral ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide.

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- **Hombres**

- **Cáncer de próstata**

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de acetato de leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia

puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc

Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- **Pruebas de laboratorio**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- **Mujeres**

- **Reproducción asistida**

Se debe hacer la inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida, bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con

enfermedad de ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una excesiva respuesta folicular. En caso de hiper-estimulación del ovario, la administración de la gonadotropina se debe interrumpir por unos pocos días, mientras se continúa el tratamiento con acetato de leuprolide, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuprolide – gonadotropinas, administrada a la misma dosis, puede variar de una mujer a otra y entre ciclos en la misma mujer.

- **Formulación específica**

- **Inyección de acetato de leuprolide**

Los pacientes con alergias conocidas al alcohol bencílico, un excipiente del vehículo del medicamento, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad, usualmente local, en la forma de eritema y induración en el sitio de aplicación de la inyección.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el Inserto versión CCDS 03670312 Marzo 2012

3.4.15. LUPRON® DEPOT 3,75 mg

Expediente : 39428
Radicado : 12051906
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada cámara contiene acetato de leuprolide (microesferas) 3,75 mg.

Cada cámara contiene acetato de leuprolide (microesferas) 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la endometriosis o leiomiomatosis uterina, coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado sin tratamiento quirúrgico, y para el manejo de la pubertad precoz. Tratamiento del cáncer de seno en mujeres pre y perimenopáusicas que requieren terapia hormonal.

Tratamiento del cáncer de próstata, siempre que sea necesaria la reducción de los valores de testosterona a niveles de castración.

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



Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al medicamento, a nonapéptidos similares o cualquiera de los excipientes de la formulación, en embarazo o en posible embarazo mientras recibe el medicamento. Mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones: Durante la fase inicial de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural de la droga. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y en los síntomas clínicos. Puede ocurrir empeoramiento de los signos y los síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. El acetato de leuprolida no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo. Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo- estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. Se han observado reportes post-mercadeo de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de apoplejía, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores y en pacientes con medicaciones simultáneas que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropión y los SSRI. Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente. En hombres con cáncer de próstata inicialmente el acetato de leuprolida, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Empeoramiento transitorio de los primeros síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras semanas de tratamiento con la suspensión de acetato de leuprolida. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo que se puede manejar sintomáticamente. Se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, pueden considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria del acetato de leuprolida durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy cerca durante las primeras semanas de terapia. Debe monitorearse la respuesta al acetato de leuprolida midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno específico de próstata. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente los niveles basales o por debajo de éstos, al

terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

En mujeres con endometriosis y fibrosis uterina durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentaron temporalmente arriba del valor basal debido al efecto fisiológico de la droga. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los días iniciales de la terapia continuada a dosis adecuadas. No obstante se ha reportado un fuerte sangrado vaginal que requiere de la intervención médica o quirúrgica, con la terapia continuada en el tratamiento del leiomioma submucoso. En niños el incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada, pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias del escaso control incluyen el regreso de signos puberales tales como menstruaciones, desarrollo de las mamas y crecimiento testicular. Las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción gonadal del esteroide desconocen, pero pueden incluir un compromiso posterior de la estatura adulta. Debe monitorearse la respuesta al acetato de leuprolida, uno o dos meses después del comienzo de la terapia con una prueba de estimulación de la GNRH y con los niveles del esteroide sexual. La medición de la progresión de la edad ósea debe hacerse cada 6 a 12 meses. Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles prepuberales, si la dosis es inadecuada. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales. Se desconoce si el acetato de leuprolida se excreta en leche humana. Por consiguiente, debe ser administrado con precaución a una madre lactante.

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 versión 03670312 / marzo 2012.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Acetato de leuprolide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a acetato de leuprolide, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes.

Se han reportado casos aislados de anafilaxis con la formulación mensual de acetato de leuprolide.

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



Acetato de leuprolide está contraindicado en mujeres que estén o puedan estar embarazadas mientras reciben el medicamento. Existe la posibilidad que puedan ocurrir anomalías fetales y aborto espontáneo, si se administra el medicamento durante el embarazo.

Acetato de leuprolide no debe ser administrado en mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Precauciones y Advertencias:

Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también

convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- Hombres
- Cáncer de próstata

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de acetato de leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc

Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los

riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- **Pruebas de laboratorio**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- **Mujeres**

- **Endometriosis, fibromas uterinos**

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentaron temporalmente arriba del valor basal debido al efecto fisiológico del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los días iniciales de la terapia, pero éstos se atenuarán con la terapia continuada a dosis adecuadas. No obstante, se ha reportado un fuerte sangrado vaginal que requiere intervención médica o quirúrgica, con la terapia continuada en el tratamiento del leiomioma submucoso.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. Acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Niños**

El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada, pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de control inadecuado incluyen el regreso de signos puberales tales como las menstruaciones, desarrollo de las mamas y crecimiento testicular.

Las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción gonadal del esteroide se desconocen, pero pueden incluir un compromiso posterior de la estatura adulta.

- **Pruebas de laboratorio**

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



Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide, uno a dos meses después del comienzo de la terapia con una prueba de estimulación de la GnRH y con los niveles del esteroide sexual. La medición de la progresión de la edad ósea debe hacerse cada 6 a 12 meses.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

- **Lactancia**

Se desconoce si acetato de leuprolide se excreta en la leche humana. Por consiguiente, no debe ser usado por madres en período de lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Acetato de leuprolide está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a acetato de leuprolide, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes.

Se han reportado casos aislados de anafilaxis con la formulación mensual de acetato de leuprolide.

Acetato de leuprolide está contraindicado en mujeres que estén o puedan estar embarazadas mientras reciben el medicamento. Existe la posibilidad que puedan ocurrir anomalías fetales y aborto espontáneo, si se administra el medicamento durante el embarazo.

Acetato de leuprolide no debe ser administrado en mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado.

Precauciones y Advertencias:

Todas las poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. El acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

- **Hombres**

- **Cáncer de próstata**

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal,

que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de acetato de leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc

Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- **Pruebas de laboratorio**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de

castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

- **Mujeres**
- **Endometriosis, fibromas uterinos**

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentaron temporalmente arriba del valor basal debido al efecto fisiológico del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los días iniciales de la terapia, pero éstos se atenuarán con la terapia continuada a dosis adecuadas. No obstante, se ha reportado un fuerte sangrado vaginal que requiere intervención médica o quirúrgica, con la terapia continuada en el tratamiento del leiomioma submucoso.

No se ha establecido clínicamente el uso seguro de acetato de leuprolide en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprolide es aconsejable establecer si la paciente está embarazada. Acetato de leuprolide no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe usarse un método no hormonal anticonceptivo.

- **Niños**

El incumplimiento del régimen del medicamento o la dosificación inadecuada, pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de control inadecuado incluyen el regreso de signos puberales tales como las menstruaciones, desarrollo de las mamas y crecimiento testicular.

Las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción gonadal del esteroide se desconocen, pero pueden incluir un compromiso posterior de la estatura adulta.

- **Pruebas de laboratorio**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide, uno a dos meses después del comienzo de la terapia con una prueba de estimulación de la GnRH y con los niveles del esteroide sexual. La medición de la progresión de la edad ósea debe hacerse cada 6 a 12 meses.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

- **Lactancia**

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



Se desconoce si acetato de leuprolide se excreta en la leche humana. Por consiguiente, no debe ser usado por madres en período de lactancia.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el Inserto versión 03670312 / marzo 2012, para el producto de la referencia

3.4.16. LUPRON® DEPOT 30 mg

Expediente : 20018782
Radicado : 12051907
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada (cámara con polvo liofilizado) contiene 30 mg de leuprolida acetato.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable.

Indicaciones: Tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetato de leuprolida o nonapéptidos comparables o algunos de los excipientes. Carcinoma de próstata que no sea hormono dependiente. Si fue sometido a orquidectomía.

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 versión CCDS 03670312 Marzo 2012

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetato de leuprolida o nonapéptidos comparables o alguno de los excipientes. Carcinoma de próstata que no se hormona dependiente. Si fue sometida a orquidectomía.

Advertencias y Precauciones: Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

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



Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

- **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide.

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

Hombres

- **Cáncer de próstata:**

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glucémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc. Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- **Pruebas de laboratorio:**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar las nuevas contraindicaciones, propuestas por el

interesado, para el producto de la referencia, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición:

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetato de leuprolida o nonapéptidos comparables o alguno de los excipientes. Carcinoma de próstata que no se hormona dependiente. Si fue sometida a orquidectomía.

Advertencias y Precauciones: Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan arriba del valor basal, debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por consiguiente, puede observarse un aumento en los signos y síntomas clínicos.

Puede ocurrir deterioro de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas del tratamiento. El deterioro de los síntomas puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales.

- **Densidad mineral ósea**

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipo-estrogénico en mujeres y en el uso a largo plazo en el cáncer de próstata en hombres. No existen datos en hombres relacionados con la reversibilidad, después del retiro de acetato de leuprolide. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible después del retiro de acetato de leuprolide.

- **Convulsiones**

Se han observado reportes post-comercialización de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprolide. Estos reportes incluyeron pacientes femeninos y pacientes pediátricos, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebro-vasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos simultáneos que se han asociado con convulsiones, tales como el bupropion y los SSRI (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina). Se han reportado también convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas previamente.

Hombres

- **Cáncer de próstata:**

Inicialmente acetato de leuprolide, como otros agonistas LH-RH, causa aumentos en los niveles en suero de testosterona a un valor

aproximadamente 50% arriba del valor basal durante la primera semana de tratamiento. Deterioro transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden desarrollarse ocasionalmente durante las primeras pocas semanas del tratamiento con la suspensión depot de acetato de leuprolide. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal en el dolor óseo, que se puede manejar sintomáticamente.

Como ocurre con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción del uréter y compresión de la médula espinal, que puede contribuir a parálisis, con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, puede considerarse el comienzo de la terapia con la administración de la inyección diaria de Acetato de Leuprolide durante las primeras dos semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario, se deben observar muy de cerca durante las primeras semanas de terapia.

Se han reportado casos de hiperglicemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglicemia puede representar desarrollo de diabetes mellitus o deterioro del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar de acuerdo a la práctica clínica vigente de tratamiento de hiperglicemia o diabetes.

Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GnRH en los hombres. El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efectos sobre el intervalo QT / QTc. Se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman

medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

- **Pruebas de laboratorio:**

Debe monitorizarse la respuesta a acetato de leuprolide midiendo los niveles en suero de la testosterona, así como también el antígeno prostático específico. En la mayoría de pacientes aumentaron los niveles de testosterona arriba del valor basal durante la primera semana, declinando posteriormente a los niveles basales o por debajo de éstos, al terminar la segunda semana del tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en el lapso de 2 a 4 semanas y una vez logrados se mantuvieron durante el tiempo que los pacientes recibieron las inyecciones.

Los esteroides sexuales pueden aumentar o elevarse arriba de los niveles pre-puberales, si es inadecuada la dosis. Una vez se ha establecido la dosis terapéutica, declinarán los niveles de gonadotropina y los niveles de los esteroides sexuales a los niveles prepuberales.

Adicionalmente la Sala recomienda aceptar el Inserto versión CCDS 03670312 Marzo 2012, para el producto de la referencia

3.4.17. ZEMPLAR

Expediente : 19928264
Radicado : 12051909
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada mililitro de solución inyectable contiene 5 mcg de paricalcitol.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Contraindicaciones: No debe ser administrado en pacientes con hipercalcemia o evidencia de toxicidad por vitamina D, embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto. Precauciones: ingesta concomitante con digitálicos.

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

El interesado presenta 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 versión CCDS 03170710 Julio 2010

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: No se debe administrar el paricalcitol inyectable a pacientes con evidencia de toxicidad a la vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de la formulación

Advertencias y Precauciones:

La sobredosis aguda de paricalcitol puede producir hipercalcemia y puede requerir atención de emergencia. Durante el ajuste de la dosis deben monitorearse muy de cerca los niveles de calcio y de fósforo en suero. Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. La administración crónica de paricalcitol puede poner en riesgo de hipercalcemia a los pacientes, elevado producto $Ca \times P$ y calcificación metastásica.

La hipercalcemia crónica puede llevar a calcificación vascular generalizada y otra calcificación del tejido blando.

El tratamiento de los pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la reducción inmediata de la dosis o la interrupción del tratamiento con paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, retiro de los suplementos de calcio, movilización del paciente, atención a los desequilibrios de líquidos y electrolitos, evaluación de las anomalías electrocardiográficas (críticas en pacientes que reciben digital) y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado sin calcio, como justificada. Deben monitorearse frecuentemente los niveles de calcio en suero hasta que se observe normocalcemia.

No deben administrarse simultáneamente con el paricalcitol compuestos de fosfato o compuestos relacionados con la vitamina D.

La toxicidad del digital se potencia con la hipercalcemia de cualquier causa, por consiguiente, debe tenerse precaución al prescribir simultáneamente con el paricalcitol compuestos digitálicos.

Se pueden desarrollar lesiones adinámicas óseas (enfermedad ósea de bajo cambio), si se suprimen los niveles de la PTH a niveles anormales.

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



Pruebas de laboratorio

Durante el ajuste de la dosis y antes de establecer la dosis con el paricalcitol pueden requerirse más frecuentemente pruebas de laboratorio. Una vez se ha establecido la dosificación deben medirse los niveles de calcio y de fósforo en suero al menos mensualmente. Se recomienda medir cada 3 meses la iPTH en plasma o en suero

Interacciones del medicamento

No se han efectuado estudios de interacción específica con el paricalcitol inyectable.

Un estudio de dosis múltiple de interacción droga a droga realizado con el paricalcitol cápsulas y el ketoconazol, demostró que el ketoconazol dobla aproximadamente el valor del AUC $0-\infty$ del paricalcitol metabolizado por la isoforma CYP3A y se sabe que el ketoconazol es un inhibidor potente de la enzima 3 A del citocromo P450, se debe tener precaución al administrar paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la enzima 3 A del citocromo P450.

Prescripciones basadas en productos a base de fosfato o en productos medicinales relacionados con la vitamina D no se deben administrar simultáneamente con el paricalcitol, debido a un riesgo incrementado de hipercalcemia y al riesgo de elevación del producto Ca x P.

La administración simultánea de altas dosis de preparaciones que contienen calcio o diuréticos del tipo tiazida con paricalcitol, puede aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (por ejemplo, los antiácidos) no se deben administrar simultáneamente con productos a base de vitamina D, porque puede ocurrir hipermagnesemia.

Las preparaciones que contienen aluminio (por ejemplo, los antiácidos, los agentes quelantes de fósforo) no se deben administrar crónicamente con productos medicinales a base de vitamina D, ya que puede ocurrir toxicidad ósea producida por niveles incrementados del aluminio en sangre.

No se espera que el paricalcitol inhiba la eliminación de medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o

CYP3A, ni tampoco que induzca la eliminación de los medicamentos que se metabolizan por las isoenzimas CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y Lactancia

El paricalcitol ha mostrado producir reducciones mínimas en la viabilidad fetal (5%), cuando se administra diariamente a conejos a una dosis de 0,5 veces la dosis humana de 0,24 µg/Kg (basados en el área de superficie, µg/m²) y cuando se administra a ratas a una dosis de dos veces la dosis humana de 0,24 µg/Kg (basados en los niveles de exposición en plasma). A la dosis más alta evaluada (20 µg/Kg, administrada 3 veces por semana a ratas, equivalente a 13 veces la dosis humana de 0,24 µg/Kg, basada en el área de superficie), hubo un aumento significativo de la mortalidad de las ratas recién nacidas a dosis que eran tóxicas para las madres (hipercalcemia). No se observaron otros efectos sobre el desarrollo de las crías. El paricalcitol no fue teratogénico a las dosis evaluadas.

No existen estudios adecuados ni bien controlados realizados con mujeres embarazadas. El paricalcitol debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que el paricalcitol está presente en la leche. Se desconoce si el paricalcitol se excreta en la leche humana. En una paciente lactante la decisión de discontinuar el medicamento o la lactancia, se debe tener en cuenta con respecto a la importancia del medicamento para la madre.

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, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición
- El Inserto versión CCDS 03170710 Julio 2010

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: No se debe administrar el paricalcitol inyectable a pacientes con evidencia de toxicidad a la vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de la formulación

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



La sobredosis aguda de paricalcitol puede producir hipercalcemia y puede requerir atención de emergencia. Durante el ajuste de la dosis deben monitorearse muy de cerca los niveles de calcio y de fósforo en suero. Si se desarrolla hipercalcemia clínicamente significativa debe reducirse la dosis o interrumpirse el tratamiento. La administración crónica de paricalcitol puede poner en riesgo de hipercalcemia a los pacientes, elevado producto $Ca \times P$ y calcificación metastásica.

La hipercalcemia crónica puede llevar a calcificación vascular generalizada y otra calcificación del tejido blando.

El tratamiento de los pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la reducción inmediata de la dosis o la interrupción del tratamiento con paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, retiro de los suplementos de calcio, movilización del paciente, atención a los desequilibrios de líquidos y electrolitos, evaluación de las anormalidades electrocardiográficas (críticas en pacientes que reciben digital) y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado sin calcio, como justificada. Deben monitorearse frecuentemente los niveles de calcio en suero hasta que se observe normocalcemia.

No deben administrarse simultáneamente con el paricalcitol compuestos de fosfato o compuestos relacionados con la vitamina D.

La toxicidad del digital se potencia con la hipercalcemia de cualquier causa, por consiguiente, debe tenerse precaución al prescribir simultáneamente con el paricalcitol compuestos digitálicos.

Se pueden desarrollar lesiones adinámicas óseas (enfermedad ósea de bajo cambio), si se suprimen los niveles de la PTH a niveles anormales.

Pruebas de laboratorio

Durante el ajuste de la dosis y antes de establecer la dosis con el paracalcitol pueden requerirse más frecuentemente pruebas de laboratorio. Una vez se ha establecido la dosificación deben medirse los niveles de calcio y de fósforo en suero al menos mensualmente. Se recomienda medir cada 3 meses la iPTH en plasma o en suero

Interacciones del medicamento

No se han efectuado estudios de interacción específica con el paricalcitol inyectable.

Un estudio de dosis múltiple de interacción droga a droga realizado con el paricalcitol cápsulas y el ketoconazol, demostró que el ketoconazol dobla aproximadamente el valor del AUC $0-\infty$ del paricalcitol metabolizado por la isoforma CYP3A y se sabe que el ketoconazol es un inhibidor potente de la enzima 3 A del citocromo P450, se debe tener precaución al administrar paricalcitol con ketoconazol y otros inhibidores potentes de la enzima 3 A del citocromo P450.

Prescripciones basadas en productos a base de fosfato o en productos medicinales relacionados con la vitamina D no se deben administrar simultáneamente con el paricalcitol, debido a un riesgo incrementado de hipercalcemia y al riesgo de elevación del producto Ca x P.

La administración simultánea de altas dosis de preparaciones que contienen calcio o diuréticos del tipo tiazida con paricalcitol, puede aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (por ejemplo, los antiácidos) no se deben administrar simultáneamente con productos a base de vitamina D, porque puede ocurrir hipermagnesemia.

Las preparaciones que contienen aluminio (por ejemplo, los antiácidos, los agentes quelantes de fósforo) no se deben administrar crónicamente con productos medicinales a base de vitamina D, ya que puede ocurrir toxicidad ósea producida por niveles incrementados del aluminio en sangre.

No se espera que el paricalcitol inhiba la eliminación de medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, tales como CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, ni tampoco que induzca la eliminación de los medicamentos que se metabolizan por las isoenzimas CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

Embarazo y Lactancia

El paricalcitol ha mostrado producir reducciones mínimas en la viabilidad fetal (5%), cuando se administra diariamente a conejos a una dosis de 0,5 veces la dosis humana de 0,24 $\mu\text{g/Kg}$ (basados en el área de superficie, $\mu\text{g/m}^2$) y cuando se administra a ratas a una dosis de dos veces la dosis humana de 0,24 $\mu\text{g/Kg}$ (basados en los niveles de exposición en plasma). A la dosis más alta evaluada (20 $\mu\text{g/Kg}$, administrada 3 veces por semana a ratas, equivalente a 13 veces la dosis humana de 0,24 $\mu\text{g/Kg}$, basada en el área de superficie), hubo un aumento significativo de la mortalidad de

las ratas recién nacidas a dosis que eran tóxicas para las madres (hipercalcemia). No se observaron otros efectos sobre el desarrollo de las crías. El paricalcitol no fue teratogénico a las dosis evaluadas.

No existen estudios adecuados ni bien controlados realizados con mujeres embarazadas. El paricalcitol debe ser usado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que el paricalcitol está presente en la leche. Se desconoce si el paricalcitol se excreta en la leche humana. En una paciente lactante la decisión de discontinuar el medicamento o la lactancia, se debe tener en cuenta con respecto a la importancia del medicamento para la madre.

3.4.18. SEVORANE

Expediente : 58816
Radicado : 12051910
Fecha : 2012/06/27
Interesado : Abbott Laboratories de Colombia S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución contienen 100 mL de sevoflurano al 100%

Forma farmacéutica: Solución para inhalación.

Indicaciones: Anestésico general.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, hipersensibilidad al medicamento o a otros agentes de inhalación halogenados. En caso de sospecha o evidencia de susceptibilidad genética de hipertemia maligna. La hipotensión y depresión respiratoria se incrementan en tanto la anestesia sea más profunda.

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 versión CCDS 02191111 Noviembre 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, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con sensibilidad conocida a Sevoflurano, o a otros agentes halogenados (p.ej.: historia de hepatotoxicidad, que usualmente incluye enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia relacionada transitoriamente a la anestesia con alguno de estos agentes) o con susceptibilidad genética sospechada o conocida a la hipertermia maligna. Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

Advertencias y Precauciones: El Sevoflurano debe ser administrado únicamente por médicos anestesiólogos, entrenados en la administración de anestesia general.

Las facilidades para el mantenimiento de una vía aérea permeable, la ventilación artificial y suplemento de oxígeno y la resucitación circulatoria, deben estar disponibles inmediatamente.

La concentración de Sevoflurano que está siendo liberada de un vaporizador, debe ser conocida exactamente. Dado que los anestésicos volátiles difieren de sus propiedades físicas, se deben utilizar únicamente vaporizadores calibrados específicamente para Sevoflurano. La administración de anestesia general debe ser individualizada según la respuesta del paciente.

La hipotensión y la depresión respiratoria se incrementan a medida que la anestesia se profundiza. Se ha reportado que la exposición previa a anestésicos hidrocarbonados halogenados, especialmente si es en un intervalo menor a los 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Se han recibido reportes aislados de prolongación del segmento QT, muy rara vez asociado con Torsade de Pointes (en casos excepcionales, fatales). Se deben tomar medidas de precaución cuando se administra Sevoflurano a pacientes susceptibles. Fueron reportados casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe ejercer precaución al administrar anestesia general, incluyendo Sevoflurano a pacientes con desórdenes mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Hipertermia Maligna: En individuos susceptibles, los agentes anestésicos potentes por inhalación, incluyendo Sevoflurano, pueden generar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que conduce a una demanda elevada de oxígeno y al síndrome de hipertermia maligna. En estudios clínicos se reportó un caso de hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles Sevoflurano indujo hipertermia maligna. El síndrome de hipertermia maligna se caracteriza por hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión arterial inestable.

Alguno de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia leve, la hipoxia aguda, la hipercapnia y la hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico I.V. y terapia de soporte.

Podría aparecer después disfunción renal, el flujo de la orina debe ser monitoreado y mantenido, de ser posible.

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con incrementos raros de los niveles séricos de potasio que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuro muscular latente o manifiesta, particularmente distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables.

El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, pero no siempre con todos los casos. Estos pacientes también han experimentado elevaciones significativas de los niveles séricos de creatin quinasa y, en ciertos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobulinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibió signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico.

Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la subsecuente evaluación de enfermedad neuromuscular latente.

Generales: Durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento en las concentraciones de Sevoflurano produce una disminución, dosis dependiente,

de la presión arterial; una disminución excesiva en la presión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y se corrige disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano. Como en todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar isquemia miocárdica en los pacientes con enfermedad coronaria.

La recuperación de la anestesia general debe ser cuidadosamente evaluada antes de permitir a los pacientes la salida de la sala de recuperación. Aunque la recuperación de la conciencia, después de la administración de Sevoflurano, generalmente ocurre en pocos minutos, no se ha estudiado el impacto sobre la función intelectual que pueda ocurrir en los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia.

Como con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración de Sevoflurano. Los pacientes deben ser advertidos de probables deficiencias al realizar actividades que requieran agilidad mental, tales como operación de máquinas o conducción de vehículos, por algún tiempo después de la anestesia.

Reemplazo de los Absorbentes Desecados de CO₂: Se han reportado casos aislados de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de Sevoflurano junto con un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos conteniendo hidróxido de potasio.

Una inusual demora en el aumento de los niveles de Sevoflurano o una inesperada disminución de las concentraciones de Sevoflurano inspirado, en comparación con aquellas programadas para vaporizar, pueden estar asociados con un excesivo calentamiento de las cajas de absorbentes de CO₂. Cuando el absorbente de CO₂ se deseca, por ejemplo después de un período extenso de flujo de gas seco a través de las cajas de absorbente de CO₂, puede ocurrir una reacción exotérmica, un aumento en la degradación de Sevoflurano y la producción de compuestos de degradación. Los compuestos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los compuestos A, B, C y D) fueron detectados en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, al utilizar absorbentes de CO₂ desecados y concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) por períodos extendidos de tiempo (≥ 2 horas).

Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito de anestesia (utilizando absorbentes con hidróxido de sodio) fueron consistentes con niveles que se conoce causan irritación leve del tracto respiratorio.

La relevancia clínica de los compuestos de degradación observados bajo este modelo experimental no es conocida.

Cuando existen sospechas de que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración de Sevoflurano. El color del indicador de la mayoría de los absorbentes de CO₂ no necesariamente cambia como resultado de la desecación. Por lo tanto la falta de un cambio significativo de color no debe ser tomada como garantía de una hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben reemplazarse rutinariamente sin considerar el estado de color del indicador.

Insuficiencia Renal: En razón del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal >1.5 mg/dL) estudiados, la seguridad de la administración de Sevoflurano en este grupo aún no se ha establecido completamente. Por lo tanto, el Sevoflurano se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía: En los pacientes en riesgo de presentar elevaciones de PIC, el Sevoflurano se debe administrar con precaución junto con maniobras para reducir la PIC tales como hiperventilación.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

Uso pediátrico

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

Interacciones Medicamentosas: El Sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo cuando se administra conjuntamente con una amplia variedad de agentes utilizados comúnmente en situaciones quirúrgicas, tales como: agentes que actúan sobre el sistema nervioso central o autónomo, relajantes del músculo esquelético, antibióticos (incluidos los aminoglucósidos), hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y medicación cardiovascular, incluyendo la epinefrina.

Barbitúricos: Sevoflurano es compatible con los barbitúricos utilizados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Benzodiazepinas y Opioides: Las benzodiazepinas y los opioides pueden disminuir la CAM del Sevoflurano, de la misma forma que lo hacen con otros

anestésicos inhalados. La administración de Sevoflurano es compatible con benzodiazepinas y opioides utilizados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de flúor en plasma.

Óxido Nitroso: Como con otros anestésicos volátiles halogenados la CAM de Sevoflurano se reduce aproximadamente un 50% en los adultos y un 25% en los niños, cuando se administra con óxido nitroso.

Agentes Bloqueantes Neuromusculares: Como con otros agentes anestésicos inhalados, el Sevoflurano afecta la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utiliza para suplementar la anestesia alfentanil-N₂O, el Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes de las dosis de esos relajantes musculares cuando se administran con Sevoflurano son similares a los requeridos con isoflurano. El efecto del Sevoflurano sobre la succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante, no se ha estudiado.

La reducción de la dosis de los agentes bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia, puede producir un retardo en la aparición de condiciones adecuadas de relajación muscular o para la intubación endotraqueal, porque la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares aparece pocos minutos después de que comienza la administración de Sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de guías específicas se debe considerar (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de relajantes musculares no despolarizantes; y (2) durante el mantenimiento de anestesia, la dosis de relajantes musculares no despolarizantes probablemente se reduzca, en comparación con la duración de una anestesia con N₂O y opioides. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares dependerá de la respuesta a la estimulación nerviosa.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo Categoría B: Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 CAM no han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad o riesgo para el feto debido a Sevoflurano.

No hay estudios adecuados en la mujer embarazada, por lo tanto el Sevoflurano se usaría en el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Trabajo de Parto y Parto: En un estudio clínico, la seguridad de Sevoflurano se demostró para madres y recién nacidos cuando se utilizó para anestesia durante la cesárea. La seguridad de Sevoflurano en el parto vaginal no se ha demostrado.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres en Período de Lactancia: No se sabe si el Sevoflurano o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deben ser asesoradas para que dejen de dar lactancia por 48 horas después de la administración de Sevoflurano y descartar cualquier leche producida durante este periodo.

Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general.

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, las cuales se hacen extensivas a todos los productos que contengan la misma composición.
- El Inserto versión CCDS 02191111 Noviembre 2011.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones: El Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes con sensibilidad conocida a Sevoflurano, o a otros agentes halogenados (p.ej.: historia de hepatotoxicidad, que usualmente incluye enzimas hepáticas elevadas, fiebre, leucocitosis y/o eosinofilia relacionada transitoriamente a la anestesia con alguno de estos agentes) o con susceptibilidad genética sospechada o conocida a la hipertermia maligna.

Sevoflurano no debe ser utilizado en pacientes que vayan a ser sometidos a procedimientos odontológicos extrahospitalarios.

Advertencias y Precauciones: El Sevoflurano debe ser administrado únicamente por médicos anestesiólogos, entrenados en la administración de anestesia general.

Las facilidades para el mantenimiento de una vía aérea permeable, la ventilación artificial y suplemento de oxígeno y la resucitación circulatoria, deben estar disponibles inmediatamente.

La concentración de Sevoflurano que está siendo liberada de un vaporizador, debe ser conocida exactamente. Dado que los anestésicos volátiles difieren de sus propiedades físicas, se deben utilizar únicamente vaporizadores calibrados específicamente para Sevoflurano. La administración de anestesia general debe ser individualizada según la respuesta del paciente.

La hipotensión y la depresión respiratoria se incrementan a medida que la anestesia se profundiza. Se ha reportado que la exposición previa a anestésicos hidrocarbonados halogenados, especialmente si es en un intervalo menor a los 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Se han recibido reportes aislados de prolongación del segmento QT, muy rara vez asociado con Torsade de Pointes (en casos excepcionales, fatales). Se deben tomar medidas de precaución cuando se administra Sevoflurano a pacientes susceptibles. Fueron reportados casos aislados de arritmia ventricular en pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe.

Se debe ejercer precaución al administrar anestesia general, incluyendo Sevoflurano a pacientes con desórdenes mitocondriales.

Hepático: En la experiencia postmercadeo se han reportado muy raros casos de fallo hepático postoperatorio, ligero, moderado o severo, o hepatitis con o sin ictericia. Se debe tener juicio clínico cuando sevoflurano se administra en pacientes con condiciones hepáticas subyacentes o que están en tratamiento con fármacos que se conoce son causantes de fallo hepático

Se ha reportado que la exposición previa a hidrocarburos halogenados anestésicos, especialmente si es en un intervalo menor a 3 meses, puede incrementar el potencial de daño hepático.

Hipertermia Maligna: En individuos susceptibles, los agentes anestésicos potentes por inhalación, incluyendo Sevoflurano, pueden generar un estado hipermetabólico del músculo esquelético que conduce a una demanda elevada de oxígeno y al síndrome de hipertermia maligna. En estudios clínicos se reportó un caso de hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles Sevoflurano indujo hipertermia maligna. El síndrome de hipertermia maligna se caracteriza por hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión arterial inestable.

Alguno de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia leve, la hipoxia aguda, la hipercapnia y la hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico I.V. y terapia de soporte.

Podría aparecer después disfunción renal, el flujo de la orina debe ser monitoreado y mantenido, de ser posible.

El uso de agentes anestésicos inhalados se ha asociado con incrementos raros de los niveles séricos de potasio que han resultado en arritmias cardíacas y muerte en pacientes pediátricos durante el periodo postoperatorio. Los pacientes con enfermedad neuro muscular latente o manifiesta, particularmente distrofia muscular de Duchenne, parecen ser más vulnerables.

El uso concomitante de succinilcolina se ha asociado con la mayoría, pero no siempre con todos los casos. Estos pacientes también han experimentado elevaciones significativas de los niveles séricos de creatin quinasa y, en ciertos casos, cambios en la orina consistentes con mioglobulinuria. A pesar de la similitud con el cuadro de hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes exhibieron signos o síntomas de rigidez muscular o estado hipermetabólico.

Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la subsecuente evaluación de enfermedad neuromuscular latente.

Generales: Durante el mantenimiento de la anestesia, el incremento en las concentraciones de Sevoflurano produce una disminución, dosis dependiente, de la presión arterial; una disminución excesiva en la presión arterial puede estar relacionada con la profundidad de la anestesia y se corrige disminuyendo la concentración inspirada de Sevoflurano. Como en todos los anestésicos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica es importante para evitar isquemia miocárdica en los pacientes con enfermedad coronaria.

La recuperación de la anestesia general debe ser cuidadosamente evaluada antes de permitir a los pacientes la salida de la sala de recuperación. Aunque la recuperación de la conciencia, después de la administración de Sevoflurano, generalmente ocurre en pocos minutos, no se ha estudiado el impacto sobre la función intelectual que pueda ocurrir en los 2 ó 3 días siguientes a la anestesia.

Como con otros anestésicos, pueden persistir pequeños cambios en el estado de ánimo por varios días después de la administración de Sevoflurano. Los pacientes deben ser advertidos de probables deficiencias al realizar actividades que requieran agilidad mental, tales como operación de máquinas o conducción de vehículos, por algún tiempo después de la anestesia.

Reemplazo de los Absorbentes Desechados de CO₂: Se han reportado casos aislados de calor extremo, humo y/o fuego espontáneo en la máquina de anestesia durante el uso de Sevoflurano junto con un absorbente de CO₂ desecado, específicamente aquellos conteniendo hidróxido de potasio.

Una inusual demora en el aumento de los niveles de Sevoflurano o una inesperada disminución de las concentraciones de Sevoflurano inspirado, en comparación con aquellas programadas para vaporizar, pueden estar asociados con un excesivo calentamiento de las cajas de absorbentes de CO₂.

Cuando el absorbente de CO₂ se deseca, por ejemplo después de un período extenso de flujo de gas seco a través de las cajas de absorbente de CO₂, puede ocurrir una reacción exotérmica, un aumento en la degradación de Sevoflurano y la producción de compuestos de degradación. Los compuestos de degradación de Sevoflurano (metanol, formaldehído, monóxido de carbono y los compuestos A, B, C y D) fueron detectados en el circuito respiratorio de una máquina de anestesia experimental, al utilizar absorbentes de CO₂ desecados y

concentraciones máximas de Sevoflurano (8%) por períodos extendidos de tiempo (≥ 2 horas).

Las concentraciones de formaldehído observadas en el circuito de anestesia (utilizando absorbentes con hidróxido de sodio) fueron consistentes con niveles que se conoce causan irritación leve del tracto respiratorio.

La relevancia clínica de los compuestos de degradación observados bajo este modelo experimental no es conocida.

Cuando existen sospechas de que el absorbente de CO₂ puede estar desecado, éste debe ser reemplazado antes de la administración de Sevoflurano. El color del indicador de la mayoría de los absorbentes de CO₂ no necesariamente cambia como resultado de la desecación. Por lo tanto la falta de un cambio significativo de color no debe ser tomada como garantía de una hidratación adecuada. Los absorbentes de CO₂ deben reemplazarse rutinariamente sin considerar el estado de color del indicador.

Insuficiencia Renal: En razón del pequeño número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal >1.5 mg/dL) estudiados, la seguridad de la administración de Sevoflurano en este grupo aún no se ha establecido completamente. Por lo tanto, el Sevoflurano se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Neurocirugía: En los pacientes en riesgo de presentar elevaciones de PIC, el Sevoflurano se debe administrar con precaución junto con maniobras para reducir la PIC tales como hiperventilación.

Convulsiones

Con poca frecuencia se han reportado convulsiones asociadas al uso de sevoflurano.

Uso pediátrico

El uso de sevoflurano ha sido asociado a convulsiones. Muchos de ellas han ocurrido en niños y jóvenes adultos, desde los 2 meses de edad, muchos de los cuales no tienen factores de riesgo predisponentes. Se debe tener juicio clínico cuando se administra sevoflurano a pacientes que pueden presentar riesgo de convulsiones.

Interacciones Medicamentosas: El Sevoflurano ha mostrado ser seguro y efectivo cuando se administra conjuntamente con una amplia variedad de

agentes utilizados comúnmente en situaciones quirúrgicas, tales como: agentes que actúan sobre el sistema nervioso central o autónomo, relajantes del músculo esquelético, antibióticos (incluidos los aminoglucósidos), hormonas y sustitutos sintéticos, derivados de la sangre y medicación cardiovascular, incluyendo la epinefrina.

Barbitúricos: Sevoflurano es compatible con los barbitúricos utilizados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Benzodiazepinas y Opioides: Las benzodiazepinas y los opioides pueden disminuir la CAM del Sevoflurano, de la misma forma que lo hacen con otros anestésicos inhalados. La administración de Sevoflurano es compatible con benzodiazepinas y opioides utilizados comúnmente en la práctica quirúrgica.

Inductores de CYP2E1

Los productos medicinales y compuestos que incrementan la actividad de la isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, tales como isoniazida y el alcohol, pueden aumentar el metabolismo de sevoflurano y llevar a la elevación de las concentraciones de floruro en plasma.

Óxido Nitroso: Como con otros anestésicos volátiles halogenados la CAM de Sevoflurano se reduce aproximadamente un 50% en los adultos y un 25% en los niños, cuando se administra con óxido nitroso.

Agentes Bloqueantes Neuromusculares: Como con otros agentes anestésicos inhalados, el Sevoflurano afecta la intensidad y duración del bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares no despolarizantes. Cuando se utiliza para suplementar la anestesia alfentanil-N₂O, el Sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. Los ajustes de las dosis de esos relajantes musculares cuando se administran con Sevoflurano son similares a los requeridos con isoflurano. El efecto del Sevoflurano sobre la succinilcolina y la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante, no se ha estudiado.

La reducción de la dosis de los agentes bloqueantes neuromusculares durante la inducción de la anestesia, puede producir un retardo en la aparición de condiciones adecuadas de relajación muscular o para la intubación endotraqueal, porque la potenciación de los agentes bloqueantes neuromusculares aparece pocos minutos después de que comienza la administración de Sevoflurano.

Entre los agentes no despolarizantes, se han estudiado interacciones con vecuronio, pancuronio y atracurio. En ausencia de guías específicas se debe considerar (1) para intubación endotraqueal, no reducir la dosis de relajantes musculares no despolarizantes; y (2) durante el mantenimiento de anestesia, la dosis de relajantes musculares no despolarizantes probablemente se reduzca, en comparación con la duración de una anestesia con N₂O y opioides. La administración de dosis suplementarias de relajantes musculares dependerá de la respuesta a la estimulación nerviosa.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo Categoría B: Los estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de 1 CAM no han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad o riesgo para el feto debido a Sevoflurano.

No hay estudios adecuados en la mujer embarazada, por lo tanto el Sevoflurano se usaría en el embarazo únicamente si es claramente necesario.

Trabajo de Parto y Parto: En un estudio clínico, la seguridad de Sevoflurano se demostró para madres y recién nacidos cuando se utilizó para anestesia durante la cesárea. La seguridad de Sevoflurano en el parto vaginal no se ha demostrado.

Sevoflurano, al igual que otros agentes inhalados, tienen efectos relajantes en el útero, con el riesgo potencial de sangrado uterino. Se debe observar juicio clínico cuando se utiliza sevoflurano durante anestesia obstétrica.

Madres en Período de Lactancia: No se sabe si el Sevoflurano o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido a la ausencia de experiencia documentada, las mujeres deben ser asesoradas para que dejen de dar lactancia por 48 horas después de la administración de Sevoflurano y descartar cualquier leche producida durante este periodo.

Efectos en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria:

Debe aconsejarse a los pacientes que llevar a cabo actividades que requieren lucidez, tal como manejar un vehículo de motor o maquinaria peligrosa, puede ser restringida la actividad por algún tiempo después de la anestesia general.

3.4.19. IMPLANON NXT 68 mg

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



Expediente : 19969493
Radicado : 12052881 / 12065422
Fecha : 2012/06/29 – 2012/08/09
Interesado : Schering Plough S.A.

Mediante radicado 12065422 del 09 de agosto de 2012, el interesado presenta desistimiento del trámite de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento a la solicitud presentada por el interesado para el producto de la referencia, y lo remite a la Subdirección de Registros Sanitarios para lo pertinente.

3.5. MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.6. INFORMES DE SEGURIDAD

3.6.1. BELIMUMAB

Radicado : 12060308 / 12063884
Fecha : 24/07/2012 - 03/08/2012
Interesado : Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el medicamento Belimumab.

Lo anterior, teniendo en cuenta que la Agencia de Salud Pública de Canadá ha publicado información de seguridad relacionada con la asociación de uso de Benlysta® (belimumab) con reacciones de hipersensibilidad en el sitio de infusión, la cual fue enviada a la agencia canadiense por el titular del producto GlaxoSmithKline.

Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser severas y a veces fatales, y el riesgo se ve incrementado en pacientes con historia de alergias a múltiples medicamentos o hipersensibilidad significativa.

Se ha reportado presencia de reacciones justo unas horas después de la administración ej: en la noche del día en el que se administró el medicamento.

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



Un paciente con historia de alergias a múltiples medicamentos murió después de haber desarrollado disnea, dificultades respiratorias, hipoxia y angioedema, siguiente a la segunda administración de belimumab. Se sospecha que el comienzo de los síntomas fue aproximadamente 4 horas después de finalizada la infusión de belimumab.

Al momento de la autorización de comercialización del producto, en la monografía se incluyó información relacionada con el reporte de alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados, comparado con placebo.

Después de la revisión de los reportes post-comercialización, la monografía de Benlysta[®] se ha complementado con nueva información de seguridad y otros países han realizado cambios similares en la etiqueta.

Fueron reportados en estudios clínicos, 2.1% y 0.6% casos de reacciones severas y/o serias de hipersensibilidad en sujetos que estaban recibiendo Benlysta[®] 10 mg/Kg y placebo respectivamente.

En consecuencia, estas son las recomendaciones para investigadores y comités de ética propuestas por el INVIMA:

- Realizar una anamnesis cuidadosa en lo relacionado a la historia de antecedentes alérgicos a medicamentos tanto familiar como personal, así como también a los antecedentes de inmunosupresión y los factores que inciden en la misma.
- Revisar cuidadosamente las enfermedades concomitantes que se presenten en el momento de la aplicación del medicamento.
- Abstenerse de la aplicación del medicamento ante la presencia de enfermedades preexistentes que se puedan activar con la aplicación del medicamento.
- En el evento de una reacción severa, debe ser interrumpida la administración del producto en investigación y se debe administrar el tratamiento adecuado.
- Los participantes de estos estudios deben ser informados de los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y de la importancia de una atención médica inmediata.
- El tratamiento con Belimumab debe ser iniciado y supervisado por un médico calificado, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso Sistémico.
- Debe ser administrado por profesionales de salud calificados, entrenados en la aplicación de terapia de infusión y preparados para el manejo de anafilaxis.

- El lugar en donde se vaya aplicar el medicamento debe tener el certificado de habilitación para este tipo de procedimientos, y se debe asegurar en caso de una reacción severa de tipo anafiláctico contar con una unidad de soporte adecuado para la reanimación.

La aplicación de este tipo de medicamentos debe ser realizada siguiendo los protocolos de asepsia y antisepsia vigentes.

Así, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda a la Comisión Revisora tener en cuenta la información relacionada con el informe de seguridad para la molécula Belimumab, útil en el análisis balance riesgo-beneficio que se evalúa durante la solicitud de registro sanitario (evaluación farmacológica).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe de seguridad relacionado con el medicamento Belimumab.

3.6.2. TRIMETAZIDINA

Radicado : 12061317
Fecha : 26/07/2012
Interesado : Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con los cambios de seguridad en los productos que contienen como principio activo trimetazidina por riesgos asociados a la aparición de síntomas neurológicos.

Lo anterior, teniendo en cuenta que La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) concluyó una revisión sobre el perfil de seguridad y efectividad de la trimetazidina por riesgo en la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha, así como la necesidad de revisar los datos de eficacia del medicamento en el tratamiento de tinnitus y vértigo. Los síntomas neurológicos mencionados revierten en la mayoría de los pacientes en unos cuatro meses tras la suspensión del tratamiento.

En Colombia la trimetazidina se encuentra autorizada únicamente para el tratamiento de angina mientras que en la Unión Europea existe una segunda

indicación para el tratamiento de tinnitus, vértigo y alteraciones del campo visual.

La revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) por sus siglas en inglés) de la EMA concluyó que los beneficios de la trimetazidina siguen siendo superiores a los riesgos en pacientes con angina y que en tratamiento profilaxis de crisis de angina, trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea y no deberá administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas. La Agencia Europea incluyó cambios de seguridad en las etiquetas de los medicamentos que contienen como principio activo trimetazidina.

En consecuencia, los trastornos del movimiento, incluyendo parkinsonismo, pueden estar asociados al uso del medicamento, aunque estos no son comunes y son reversibles después de suspender el tratamiento y recomienda por lo tanto incluir en la parte de advertencias información de seguridad relacionada con aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha y contraindicar este medicamento en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con insuficiencia renal severa.

Aunque los estudios realizados tienen algunas limitaciones y era a menudo de corta duración, los estudios apoyan el uso de la trimetazidina como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. Basados en la evaluación reciente de la información de seguridad el comité concluye que los beneficios de la trimetazidina continúan siendo superiores a sus riesgos cuando se usa como tratamiento sintomático coadyuvante en pacientes con angina, pero los cambios en seguridad deben hacerse para promover el uso seguro de la trimetazidina.

Así, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda a la Comisión Revisora lo siguiente:

- Analizar la nueva información generada para establecer si es pertinente el cambio de las etiquetas a nivel local.
- Evaluar si se debe llamar a Revisión de Oficio al los responsables de los productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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



recomienda llamar a revisión de oficio a todos los titulares de medicamentos que contengan el principio activo trimetazidina, teniendo en cuenta las investigaciones realizadas por la EMA y el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos del INVIMA, con el fin de incluir en el material de acondicionamiento (envase, empaques, etiquetas, etc.) la nueva información de precauciones y advertencias:

Existe riesgo en la aparición de signos y síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor, inestabilidad en la marcha.

Contraindicaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con Insuficiencia Renal Severa.

3.6.3. CONDUCTAS E IDEACIÓN SUICIDA RELACIONADAS CON ANTIEPILÉPTICOS

Radicado : 12064677

Fecha : 08/08/2012

Interesado : Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con las conductas e ideas suicidas relacionadas con antiepilépticos.

Lo anterior, ya que en el año 2008 la agencia estadounidense de medicamentos (FDA) emitió un comunicado de seguridad informando la culminación de estudios clínicos controlados con placebo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia, desórdenes psiquiátricos, y otras condiciones. Basados en los resultados de esa revisión se decidió incluir en las etiquetas información sobre este evento.

Así, luego del análisis de 199 estudios clínicos que involucraban once medicamentos antiepilépticos, se evidenció un aumento del riesgo de presentar ideación y conductas suicidas, hallazgo que causó un pronunciamiento por parte de la agencia reguladora de los estados unidos (FDA) implementando la inclusión de esta información en las etiquetas de los productos relacionados.

Por tal fin, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda a la Comisión Revisora:

- Analizar la información generada para establecer si es pertinente el cambio de las etiquetas a nivel local.
- Evaluar si se debe llamar a Revisión de Oficio al los responsables de los productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de este caso para una mayor discusión.

3.6.4. DORIPENEM EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Radicado : 12065570

Fecha : 10/08/2012

Interesado : Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con el doripenem en neumonía nosocomial.

Lo anterior, teniendo en cuenta que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido un comunicado de seguridad relacionado con Doripenem y su uso en pacientes con neumonía nosocomial.

Por tal motivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de uso de Doripenem:

- Duración del tratamiento: En la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) se establece como duración habitual de tratamiento 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- Dosificación: La dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). Se valorará administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:
 - -Un aumento del aclaramiento renal (particularmente cifras de aclaramiento de creatinina ≥ 150 ml/min) y/o

- -Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*
- Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

En consecuencia, La revisión de ensayos clínicos ha concluido, que tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de doripenem para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes afectados por esta patología, por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

Así, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda a la Comisión Revisora lo siguiente:

- Analizar la nueva información generada para establecer si es pertinente incluir esta información de seguridad en el producto a nivel local.
- Evaluar si se debe llamar a Revisión de Oficio al responsable del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido un comunicado de seguridad relacionado con Doripenem y su uso en pacientes con neumonía nosocomial, recomienda llamar a revisión de oficio a todos los titulares de medicamentos que contengan el principio activo doripenem, con el fin de suprimir de las indicaciones la “neumonía nosocomial asociada al ventilador”, por el aumento de la mortalidad en este tipo de pacientes. El interesado debe solicitar la modificación de indicaciones, para dichos medicamentos.

3.6.5. CALCITONINA

Radicado : 12065573

Fecha : 10/08/2012

Interesado : Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el informe de seguridad relacionado con 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 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de limitar el uso prolongado de productos que contienen calcitonina por riesgo a generar tumores y restringe su uso a tratamientos de corta duración.

Lo anterior, debido a que tras una revisión del balance beneficio-riesgo, el Comité Científico de la Agencia Europea De Medicamentos (CHMP) recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina solo se utilicen en tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores. Este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis en administración intranasal.

La revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tipo de tumor. No es posible determinar el mecanismo biológico de este ligero incremento del riesgo, los resultados de diferentes estudios experimentales publicados y algunos datos de los ensayos clínicos podrían sugerir un efecto sobre la progresión tumoral en personas que han desarrollado por otro motivo algún tipo de tumor.

Teniendo en cuenta la eficacia limitada de la calcitonina en comparación con otros tratamientos disponibles para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica, el CHMP ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en esta indicación NO superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que se contraindique el uso de de calcitonina vía intranasal en el tratamiento de la osteoporosis y se retire del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas, enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer, el balance beneficio-riesgo de calcitonina por vía parenteral permanece favorable, pero se recomienda que el tratamiento se limite al periodo de tiempo más corto posible.

En consecuencia, el Comité Científico de la Agencia Europea De Medicamentos (CHMP) señaló que una mayor proporción de pacientes tratados con calcitonina por periodos prolongados desarrollo un mayor riesgo de cáncer de diversos tipos, en comparación con pacientes que tomaban placebo. Aunque las tasas de cáncer reportadas en los estudios fueron bajas, el aumento de la incidencia de riesgo de cáncer con calcitonina varió entre el 0.7% (en los estudios con la formulación oral) al 2,4% (en los estudios con

formulación intranasal). Se evidenció un aumento de la frecuencia de cáncer con el uso a largo plazo y el CHMP concluyó que el beneficio de la calcitonina no supera los riesgos en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y que la formulación de spray nasal debe dejar de comercializarse.

Para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget se recomienda limitar el uso de calcitonina parenteral a una segunda línea de tratamiento en pacientes que no respondan a tratamientos alternativos o para aquellos en los que estos tratamientos no son adecuados (por ejemplo, en aquellos con insuficiencia renal grave). El tratamiento no debe superar los 3 meses, a menos que se den circunstancias excepcionales, en las que el tratamiento puede ser ampliado a 6 meses. La repetición intermitentemente del tratamiento puede valorarse si los beneficios potenciales superan los riesgos.

Así, el Grupo de Farmacovigilancia de la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda a la Comisión Revisora lo siguiente:

- Analizar la nueva información generada para establecer si es pertinente el cambio de las etiquetas a nivel local.
- Evaluar si se debe llamar a Revisión de Oficio al los responsables de los productos.
- Evaluar a la brevedad posible si se debe retirar la presentación de spray nasal en Colombia, que actualmente cuenta con un registro INVIMA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de los productos que contienen el principio activo calcitonina, para que presenten información relacionada con el incremento del riesgo de tumores, reportado por la EMA.

3.8. RECURSOS DE REPOSICIÓN

3.8.1. EXITELEV 500 mg y 1000 mg

Expediente : 20040423
Radicado : 2012081109 / 2011120723
Fecha : 2012/07/16
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 500 mg de levetiracetam.

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



Cada tableta cubierta con película contiene 1000 mg de levetiracetam.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Ajustar las dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Tenga especial cuidado y consulte con su médico:

- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad del riñón.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Si queda embarazada mientras toma levetiracetam, llame a su médico. No amamante mientras toma levetiracetam.
- Tenga en cuenta que el levetiracetam puede causar mareo o somnolencia. Evite conducir vehículos u operar maquinarias hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.
- Tenga presente que su salud mental puede cambiar de maneras inesperadas, e incluso exhibir tendencia al suicidio (pensar en hacerse daño o quitarse la vida, o planear o intentar hacerlo), mientras esté tomando levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia, la enfermedad mental u otras afecciones. Una pequeña cantidad de adultos y niños de 5 años o más (alrededor de 1 de cada 500 personas) que tomaron antiepilépticos como la levetiracetam para tratar diversas afecciones durante estudios clínicos experimentaron tendencias suicidas durante el tratamiento. Algunas de estas personas desarrollaron comportamiento y pensamientos suicidas tan pronto como una semana después de haber comenzado a tomar el medicamento. Existe un riesgo de que experimente cambios en su salud mental si toma un medicamento antiepiléptico como la levetiracetam, pero también puede haber un riesgo de que experimente cambios en su salud mental si su afección no recibe tratamiento. Usted y su médico decidirán si los riesgos de tomar un medicamento antiepiléptico son más grandes que los riesgos de no tomar el medicamento. Usted, su familia o la persona encargada de cuidarlo debe llamar de inmediato al médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas: ataques de pánico; agitación o intranquilidad motora; aparición o empeoramiento de irritabilidad, ansiedad o depresión; actuar a partir de impulsos peligrosos; dificultad para conciliar el sueño o dormir; comportamiento agresivo, enfadado o violento; manía

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



(estado de ánimo de excitación frenética anormal); hablar o pensar en lastimarse o quitarse la vida; alejarse de los amigos y la familia; preocupación por la muerte y por morir; desprenderse de objetos preciados; o cualquier otro cambio inusual en el comportamiento o el estado de ánimo. Cercíorese de que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo sepan qué síntomas pueden ser graves, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar tratamiento por sí mismo.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años en mono terapia

La dosis de inicio recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe ser incrementada a 500 mg dos veces al día después de dos semanas, la dosis puede ser incrementada en 250 mg cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica, la dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Adultos mayores de 65 años

Se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes con función renal comprometida.

Niños entre 4 y 11 años y adolescentes con peso corporal menor a 50 kg

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg /kg dos veces al día, dependiendo de la respuesta clínica, esta puede ser incrementada a 30 mg/kg dos veces al día, no se debe exceder en incrementar o disminuir de 10 mg/kg dos veces diarias cada dos semanas. La mínima dosis efectiva debe ser usada.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el Recurso de Reposición, interpuesto por el interesado con escrito radicado bajo el número 2012081109 de 16/07/2012, contra la Resolución N° 2012017402 de 25/06/2012 mediante la cual se declaró abandono de la solicitud de la Evaluación farmacológica para el producto EXITELEV 250mg, 500mg, 750mg y 1000 mg, en el sentido de no declarar en abandono la Evaluación Farmacológica, ya que se dio respuesta dentro de los términos establecidos por la autoridad Sanitaria para lo cual se informa: 1- El 14.10.2011 bajo el radicado N° 2011120723 se solicitó Evaluación farmacológica. 2- El 28.03.2012 se emitió un auto, el cual se dio respuesta el 23.04.2012, bajo el radicado No. 12031333. Se adjunta copia del mismo.

Antecedentes: Se debe tener en cuenta que en el folio 14 del Recurso de Reposición, el interesado informa "Que la compañía solo tiene interés en las

concentraciones de tabletas cubiertas con película de 500 mg y 1000 mg. Lo cual se confirma con lo expresado en los folios 3 y 6 del formato para Evaluación Farmacológica allegado con la documentación del Recurso de Reposición.

Radicado No. 12031333 de 23/04/2012.

Resolución No. 2012017402 de 25/06/2012.

Auto No. 2012001814 de 28 de marzo de 2012.

Acta No. 05 de 28 de febrero de 2012 numeral 3.1.2.2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aplicar el abandono de la evaluación farmacológica del producto Exitelev en concentraciones de 500 mg y 1000 mg, dado que el interesado presentó oportunamente la información de acuerdo a radicados 2001117723, 12031333. El interesado manifiesta no tener interés en la comercialización del producto Exitelev en las concentraciones de 250 mg y 750 mg.

Siendo las 17:00 horas del 26 de septiembre de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

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

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

NELLY HERRERA PARRA
Secretaria Ejecutiva
SEMPB Comisión Revisora

Revisó: LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
Subdirectora de Registros Sanitarios con asignación de funciones de la
Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos y
Secretaria Técnica 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